

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

SOLYMBIC 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

SOLYMBIC 40 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke.

SOLYMBIC 40 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere.

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

SOLYMBIC 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu v 0,4 ml (50 mg/ml) roztoku.

SOLYMBIC 40 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá jednodávková naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,8 ml (50 mg/ml) roztoku.

SOLYMBIC 40 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé jednodávkové naplnené injekčné pero obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,8 ml (50 mg/ml) roztoku.

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

SOLYMBIC 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

SOLYMBIC 40 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Injekčný roztok.

SOLYMBIC 40 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere (SureClick)

Injekčný roztok.

Číry a bezfarebný až žltkastý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

SOLYMBIC je indikovaný v kombinácii s metotrexátom na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej formy reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých bola nedostatočná odpoveď na liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi vrátane metotrexátu;
- liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej formy reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení metotrexátom.

SOLYMBIC sa môže podávať v monoterapii v prípade neznášanlivosti metotrexátu alebo ak je pokračovanie liečby metotrexátom nevhodné.

Röntgenovým vyšetrovaním sa preukázalo, že SOLYMBIC znižuje rýchlosť progresie poškodenia kĺbov a zlepšuje fyzické funkcie, keď sa podáva v kombinácii s metotrexátom.

### Juvenilná idiopatická artritída

#### *Artritída spojená s entezitídou*

SOLYMBIC je indikovaný na liečbu aktívnej artritídy spojenej s entezitídou u pacientov vo veku 6 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú liečbu alebo ju netolerujú (pozri časť 5.1).

### Axiálna spondylartritída

#### *Ankylozujúca spondylitída (AS)*

SOLYMBIC je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s ťažkou aktívnou ankylozujúcou spondylitídou, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu.

#### *Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS*

SOLYMBIC je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s ťažkou axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, ale s objektívnymi príznakmi zápalu so zvýšeným CRP a/alebo MRI, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na nesteroidové protizápalové lieky alebo ich netolerujú.

### Psoriatická artritída

SOLYMBIC je indikovaný na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná. RTG vyšetrenia preukázali, že SOLYMBIC znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia (pozri časť 5.1) a zlepšuje fyzickú funkciu.

### Psoriáza

SOLYMBIC je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

### Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

SOLYMBIC je indikovaný na liečbu závažnej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu a fototerapie alebo sú nevhodnými kandidátmi na tieto terapie.

### Hidradenitis suppurativa (HS)

SOLYMBIC je indikovaný na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú HS terapiu.

### Crohnova choroba

SOLYMBIC je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých pacientov, ktorí napriek úplnej a primeranej liečbe kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom na túto liečbu neodpovedali, prípadne ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich zdravotne kontraindikovaná.

## Crohnova choroba u pediatrických pacientov

SOLYMBIC je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u pediatrických pacientov (vo veku od 6 rokov), ktorí mali neadekvátnu odpoveď na konvenčnú liečbu, vrátane primárnej nutričnej liečby, kortikosteroidov a imunomodulátorov, prípadne ktorí takúto liečbu netolerujú alebo je u nich kontraindikovaná.

## Ulcerózna kolitída

SOLYMBIC je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu konvenčnú liečbu vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprinu (AZA) nebola dostatočná, prípadne ktorí túto liečbu netolerujú alebo je u nich zdravotne kontraindikovaná.

## Uveitída

SOLYMBIC je indikovaný na liečbu neinfekčnej intermediárnej a posteriórnej uveitídy a panuveitídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na kortikosteroidy nebola dostatočná, a u pacientov, u ktorých sa vyžaduje šetrenie kortikosteroidmi alebo u ktorých liečba kortikosteroidmi nie je vhodná.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu SOLYMBICOM má začať a monitorovať odborný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je SOLYMBIC indikovaný. Oftalmológom sa odporúča, aby sa pred začatím liečby SOLYMBICOM poradili s príslušným špecialistom (pozri časť 4.4). Pacientom, ktorí sú liečení SOLYMBICOM, sa má poskytnúť špeciálna informačná kartička.

Po riadnom zácviaku v injekčnej technike si pacienti môžu sami podávať SOLYMBIC, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné, a ak je v prípade potreby zaistená lekárska pomoc.

Počas liečby SOLYMBICOM sa má optimalizovať iná sprievodná liečba (napr. kortikosteroidy a/alebo imunomodulačné lieky).

## Dávkovanie

### *Reumatoidná artritída*

Odporúčaná dávka SOLYMBICU pre dospelých s reumatoidnou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň. Počas liečby SOLYMBICOM má pokračovať liečba metotrexátom.

Počas liečby SOLYMBICOM sa môže pokračovať v podávaní glukokortikoidov, salicylátov, nesteroidových antiflogistík alebo analgetík. Kombinácie s chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi okrem metotrexátu, pozri časti 4.4 a 5.1.

U pacientov, u ktorých došlo pri monoterapii k zníženiu odpovede, môže byť prospešné zvýšenie dávkovacieho režimu na 40 mg adalimumabu každý týždeň.

Dostupné údaje o adalimumabe naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe je potrebné zvážiť u pacienta, ktorý nereaguje počas tejto doby.

## Prerušenie liečby

Môže byť potrebné prerušiť liečbu, napríklad pred chirurgickým zákrokom alebo v prípade výskytu závažnej infekcie.

Opätovné podanie SOLYMBICU po prerušení liečby na 70 dní alebo na dlhšie má mať za následok rovnakú klinickú odpoveď a podobný profil bezpečnosti ako pred prerušením liečby.

#### *Ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS a psoriatická artritída*

Odporúčaná dávka SOLYMBICU u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS a u pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg adalimumabu, podávaného subkutánnou injekciou v jednej dávke každý druhý týždeň.

Pri všetkých vyššie uvedených indikáciách údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že klinická odpoveď na liečbu sa dosiahne zvyčajne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie liečby sa má starostlivo prehodnotiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedá.

#### *Psoriáza*

Odporúčané dávkovanie SOLYMBICU u dospelých pacientov je úvodná dávka 80 mg podaná subkutánne, po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky sa podáva 40 mg subkutánne každý druhý týždeň.

Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, u ktorého nedošlo počas tejto doby k odpovedi.

Po 16 týždňoch môžu mať pacienti s nedostatočnou odpoveďou prínos zo zvýšenia frekvencie dávky na 40 mg každý týždeň. Výhody a riziká pokračujúcej týždennej liečby je potrebné starostlivo prehodnotiť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou po zvýšení frekvencie dávkovania (pozri časť 5.1). Ak sa dosiahne adekvátna odpoveď so zvýšenou frekvenciou dávok, dávka môže byť následne znížená na 40 mg každý druhý týždeň.

#### *Hidradenitis suppurativa*

Odporúčaný dávkovací režim SOLYMBICU u dospelých pacientov s hidradenitis suppurativa (HS) je počiatočná dávka v 1. deň 160 mg (podávaná ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo dve 40 mg injekcie za deň počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorej nasleduje 80 mg o dva týždne na 15. deň (podávaná ako dve 40 mg injekcie v jeden deň). O dva týždne neskôr (29. deň) pokračovať s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň. V priebehu liečby SOLYMBICOM môžu byť v prípade potreby aj naďalej podávané antibiotiká. Odporúča sa, aby pacient počas liečby SOLYMBICOM používal lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie lézií HS.

Pokračovanie liečby po 12. týždni sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorého stav sa v tomto časovom intervale nezlepšil.

Ak by bolo potrebné liečbu prerušiť, podávanie SOLYMBICU 40 mg jedenkrát za týždeň je možné znovu zaviesť (pozri časť 5.1).

Prínosy a riziká pokračujúcej dlhodobej liečby sa majú pravidelne vyhodnocovať (pozri časť 5.1).

#### *Crohnova choroba*

Odporúčaný úvodný dávkovací režim SOLYMBICU u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0, potom 40 mg v týždni 2. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa s vedomím možnosti výskytu vyššieho rizika nežiaducich účinkov na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 (dávka môže byť podaná ako štyri injekcie v jeden deň alebo ako dve injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní).

Odporúčaná dávka po úvodnej liečbe je 40 mg každý druhý týždeň, podaná subkutánnou injekciou. Ak pacient ukončil liečbu SOLYMBICOM a prejavy a príznaky choroby sa znova objavia, SOLYMBIC možno znova podať. Je málo skúseností s opakovaným podaním po viac ako 8 týždňoch od predchádzajúcej dávky.

Počas udržiavacej liečby sa môžu kortikosteroidy postupne znižovať v súlade s postupmi zavedenými v klinickej praxi.

Niektorí pacienti, u ktorých došlo k poklesu odpovede na liečbu, môžu mať prínos zo zvýšenia frekvencie podávania na 40 mg SOLYMBICU každý týždeň.

Niektorí pacienti, ktorí neodpovedali na liečbu do 4 týždňa, môžu mať prínos z udržiavacej liečby pokračujúcej až do 12. týždňa. Pokračovanie liečby sa má znova starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v priebehu tohto obdobia na liečbu neodpovedal.

#### *Ulcerózna kolitída*

Odporúčaná úvodná dávka SOLYMBICU u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou je 160 mg v týždni 0 (dávku je možné podať ako 4 injekcie v jednom dni alebo 2 injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), ďalej potom 80 mg v týždni 2. Po úvodnej liečbe je odporúčaná dávka 40 mg každý druhý týždeň subkutánne.

Počas udržiavacej liečby je možné znižovať dávky kortikosteroidov v súlade s miestnymi odporúčaniami pre klinickú prax.

Niektorí pacienti, u ktorých nebola odpoveď na liečbu adekvátne, môžu mať prínos zo zvýšenia frekvencie podávania na 40 mg SOLYMBICU každý týždeň.

Klinická odpoveď sa obvykle dosiahne v priebehu 2–8 týždňov liečby. V liečbe SOLYMBICOM sa neodporúča pokračovať u pacientov, u ktorých došlo počas tohto obdobia k zlyhaniu odpovede na liečbu.

#### *Uveitída*

Odporúčané dávkovanie SOLYMBICU u dospelých pacientov s uveitídou je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Skúsenosti so začatím liečby samotným adalimumabom sú obmedzené. Liečbu SOLYMBICOM možno začať v kombinácii s kortikosteroidmi a/alebo s inými nebiologickými imunomodulačnými látkami. Dávku súbežne podávaných kortikosteroidov možno začať znižovať v súlade s klinickou praxou po uplynutí dvoch týždňov od začatia liečby SOLYMBICOM.

Odporúča sa každý rok vyhodnocovať prínos a riziko pokračujúcej dlhodobej liečby (pozri časť 5.1).

#### Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

#### Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

Adalimumab sa neskúmal v tejto populácii pacientov. Nemôžu sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

#### Pediatrická populácia

SOLYMBIC je dostupný iba vo forme 20 mg a 40 mg naplnenej injekčnej striekačky a 40 mg naplneného injekčného pera. SOLYMBIC nie je možné podávať pediatrickým pacientom, ktorí

potrebujú menej ako plnú 20 mg alebo 40 mg dávku. Ak je potrebná iná dávka, majú sa použiť iné lieky s adalimumabom, ktoré túto možnosť poskytujú.

#### Artritída spojená s entezitídou

Odporúčaná dávka SOLYMBICU u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku 6 rokov a starších je 24 mg/m<sup>2</sup> plochy telesného povrchu až do maximálnej jednotlivej dávky 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týždne subkutánnou injekciou. Objem injekcie sa zvolí na základe výšky a hmotnosti pacienta (tabuľka 1).

Adalimumab sa neskúmal u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou vo veku menej ako 6 rokov.

**Tabuľka 1 Dávka SOLYMBICU v miligramoch (mg) podľa výšky a hmotnosti pacientov pri artritíde sporejnej s entezitídou**

| Výška<br>(cm) | Celková telesná hmotnosť (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* |

\* Maximálna jednotlivá dávka je 40 mg (0,8 ml)

– Nevzťahuje sa, SOLYMBIC je dostupný iba vo forme 20 mg a 40 mg naplnenej injekčnej striekačky a 40 mg naplneného injekčného pera

#### Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Odporúčaná dávka SOLYMBICU je 0,8 mg na 1 kg telesnej hmotnosti (až do maximálnej výšky 40 mg na jednu dávku), prvé dve dávky sa podávajú subkutánne jedenkrát týždenne a ďalšie dávky každý druhý týždeň. Pokračovanie liečby po 16 týždňoch sa má starostlivo zvážiť u pacienta, ktorý v tomto časovom intervale na liečbu neodpovedal.

Ak je indikovaná opätovná liečba SOLYMBICOM, je potrebné dodržiavať vyššie uvedené pokyny týkajúce sa dávkovania a dĺžky liečby.

Bezpečnosť adalimumabu u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou bola hodnotená v priemere počas 13 mesiacov.

Pacientom starším ako 4 roky, ale s hmotnosťou nižšou ako 23 kg alebo medzi 29 a 46 kg, nie je možné podávať dávky tohto lieku. Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.

Podaná dávka sa zvolí na základe hmotnosti pacienta (tabuľka 2).

**Tabuľka 2 Dávka SOLYMBICU v miligramoch (mg) podľa hmotnosti pediatrických pacientov so psoriázou**

| Telesná hmotnosť (kg) | Dávka pri psoriáze u detí |
|-----------------------|---------------------------|
| 13 – 16               | –                         |
| 17 – 22               | –                         |
| 23 – 28               | 20 mg                     |
| 29 – 34               | –                         |
| 35 – 40               | –                         |
| 41 – 46               | –                         |
| 47+                   | 40 mg                     |

– Nevzťahuje sa, SOLYMBIC je dostupný iba vo forme 20 mg a 40 mg naplnenej injekčnej striekačky a 40 mg naplneného injekčného pera.

#### *Crohnova choroba u pediatrických pacientov*

##### Crohnova choroba u pediatrických pacientov < 40 kg:

Odporúčaný úvodný dávkovací režim SOLYMBICU u pediatrických pacientov s ťažkou Crohnovou chorobou je 40 mg v týždni 0, potom 20 mg v týždni 2. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa použiť režim 80 mg v týždni 0 (dávka sa môže podať v dvoch injekciách v jeden deň), 40 mg v týždni 2 s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke.

Po úvode liečby je odporúčaná dávka 20 mg každý druhý týždeň podávaná subkutánnou injekciou. Niektorí pacienti s neadekvátnou odpoveďou môžu mať prínos z frekvencie podávania zvýšenej na 20 mg SOLYMBICU každý týždeň.

##### Crohnova choroba u pediatrických pacientov ≥ 40 kg:

Odporúčaný úvodný dávkovací režim SOLYMBICU u pediatrických pacientov s ťažkou Crohnovou chorobou je 80 mg v týždni 0 nasledovaný dávkou 40 mg v týždni 2. V prípade, že je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu, môže sa použiť režim 160 mg v týždni 0 (dávka sa môže podať ako štyri injekcie v jeden deň alebo ako dve injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg v týždni 2 s vedomím možnosti vyššieho rizika nežiaducich udalostí pri vyššej úvodnej dávke.

Po úvode liečby je odporúčaná dávka 40 mg každý druhý týždeň podávaná subkutánnou injekciou. Niektorí pacienti s neadekvátnou odpoveďou môžu mať prínos z frekvencie podávania zvýšenej na 40 mg SOLYMBICU každý týždeň.

U pacientov, ktorí neodpovedali na liečbu do týždňa 12, sa má starostlivo zvážiť pokračovanie v liečbe.

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 6 rokov pre túto indikáciu.

#### *Hidradenitis suppurativa u pediatrických pacientov*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu u detí vo veku 12 – 17 rokov sa ešte nestanovili pre hidradenitis suppurativa. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 12 rokov pre túto indikáciu.

#### *Ulcerózna kolitída u pediatrických pacientov*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu u detí vo veku 4 – 17 rokov sa ešte nestanovili. Nie sú dostupné žiadne údaje. Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí mladších ako 4 roky pre túto indikáciu.



## *Psoriatická artritída a axiálna spondylartritída vrátane ankylozujúcej spondylitídy*

Neexistuje žiadne relevantné použitie adalimumabu u detí pre indikácie ankylozujúca spondylitída a psoriatická artritída.

### *Uveitída u pediatrických pacientov*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu u detí vo veku 2 – 17 rokov sa ešte nestanovili. Nie sú dostupné žiadne údaje.

### Spôsob podávania

SOLYMBIC sa podáva subkutánnou injekciou. Úplný návod na použitie je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

40 mg naplnené injekčné pero a 20 mg a 40 mg naplnené injekčné striekačky sú dostupné pre pacientov na podanie plnej 20 mg alebo 40 mg dávky.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, ako je sepsa a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA) (pozri časť 4.4).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku.

#### Infekcie

Pacienti používajúci antagonisty TNF sú náchylnejší na vznik závažných infekcií. Porucha funkcie pľúc môže zvýšiť riziko vzniku infekcií. Pacienti musia byť preto dôkladne sledovaní z hľadiska výskytu infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred liečbou, počas nej a po ukončení liečby SOLYMBICOM. Vzhľadom na to, že vylučovanie adalimumabu môže trvať až štyri mesiace, sledovanie má pokračovať počas celého tohto obdobia.

Liečba SOLYMBICOM sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami vrátane chronických alebo lokalizovaných infekcií, až kým nie sú tieto infekcie zvládnuté. U pacientov, ktorí boli exponovaní tuberkulóze, a u pacientov, ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz, ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza, je potrebné pred začiatkom liečby zvážiť riziko a benefit liečby SOLYMBICOM (pozri Iné oportúnne infekcie).

Pacienti, u ktorých sa počas liečby SOLYMBICOM objaví nová infekcia, majú byť dôkladne sledovaní a podstúpiť kompletne diagnostické vyšetrenie. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba a podávanie SOLYMBICU sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezvládne. Lekári majú byť opatrní pri zvažovaní použitia SOLYMBICU u pacientov s anamnézou rekurentnej infekcie alebo za podmienok, ktoré predisponujú k vzniku infekcie vrátane použitia súčasnej imunosupresívnej liečby.

#### *Ťažké infekcie*

Ťažké infekcie vrátane sepsy, spôsobené bakteriálnymi, mykobakteriálnymi, invazívnymi mykotickými, parazitárnymi, vírusovými alebo ďalšími oportúnnymi infekciami, ako sú listerióza, legionelóza a pneumocystóza, boli hlásené u pacientov používajúcich adalimumab.

Ďalšie ťažké infekcie zaznamenané v klinických skúšaníach zahŕňajú zápal pľúc, pyelonefritídu, septickú artritídu a septikémiu. V súvislosti s infekciami boli hlásené prípady hospitalizácie alebo úmrtia.

### *Tuberkulóza*

Tuberkulóza vrátane reaktivácie a nového nástupu tuberkulózy bola hlásená u pacientov, liečených adalimumabom. Hlásenia zahŕňali prípady pľúcnej a mimopľúcnej (t. j. diseminovanej) tuberkulózy.

Pred začatím liečby SOLYMBICOM musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu („latentnú“) tuberkulóznú infekciu. Toto vyšetrenie má obsahovať podrobné lekárske posúdenie anamnézy pacienta, zamerané na výskyt tuberkulózy alebo na možný predchádzajúci kontakt s osobami s aktívnou tuberkulózou a na predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť príslušné skriningové vyšetrenia (t. j. kožný tuberkulínový test a röntgen hrudníka (môžu sa použiť lokálne odporúčania). Odporúča sa, aby sa do informačnej kartičky pacienta zaznamenalo vykonanie týchto testov a ich výsledky. Predpisujúcim lekárom je potrebné pripomenúť riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov.

Liečba SOLYMBICOM sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou (pozri časť 4.3).

Vo všetkých nižšie opísaných situáciách sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby.

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, má sa konzultovať s lekárom so skúsenosťami v liečbe tuberkulózy.

V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy sa musí ešte pred začatím liečby SOLYMBICOM začať vhodná antituberkulóznou preventívna liečba v súlade s lokálnymi odporúčaniami.

Použitie antituberkulózneho liečby pre začatím podávania SOLYMBICU sa má zvážiť aj u pacientov, ktorí majú viaceré alebo významné rizikové faktory pre tuberkulózu a majú negatívny test na tuberkulózu, a u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nie je možné overiť adekvátny priebeh liečby.

Napriek preventívnej antituberkulózneho liečbe sa u pacientov, liečených adalimumabom, vyskytli prípady reaktivácie tuberkulózy. U niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom znova rozvinula tuberkulóza.

Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa počas liečby SOLYMBICOM alebo po jej ukončení objavia prejavy/príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, mierna horúčka, ochabnutosť).

### *Iné oportúnne infekcie*

U pacientov používajúcich adalimumab sa pozoroval výskyt oportúnnych infekcií vrátane invazívnych mykotických infekcií. Tieto infekcie neboli presne identifikované u pacientov používajúcich antagonista TNF, čo malo za následok oneskorenie vhodnej liečby, niekedy až s fatálnym dôsledkom.

U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy a príznaky ako horúčka, nevoľnosť, chudnutie, potenie, kašeľ, dušnosť a/alebo pľúcne infiltráty alebo iné závažné systémové ochorenia so súčasným šokom alebo bez neho, sa má myslieť na invazívnu mykotickú infekciu a podávanie SOLYMBICU sa má okamžite prerušiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.

## Reaktivácia hepatitídy typu B

U pacientov používajúcich antagonisty TNF vrátane adalimumabu, ktorí sú chronickí nosiči vírusu hepatitídy typu B (HBV; t. j. majú pozitívny povrchový antigén), sa vyskytla reaktivácia hepatitídy typu B. Niektoré prípady sa skončili smrteľne. Pred začiatkom liečby SOLYMBICOM by pacienti mali byť vyšetrení na prítomnosť infekcie HBV. U pacientov s pozitívnym testom na hepatitídu typu B sa odporúča konzultácia s odborníkom na liečbu hepatitídy typu B.

U nosičov HBV, u ktorých je potrebná liečba SOLYMBICOM, sa majú podrobne sledovať prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV počas liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby. K dispozícii nie sú dostatočné údaje od pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, liečených antivirotikami spolu s antagonistami TNF na zabránenie reaktívacie HBV. U pacientov s reaktíviou HBV sa má ukončiť podávanie SOLYMBICU a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.

## Neurologické príhody

Podávanie antagonistov TNF vrátane adalimumabu bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením sa alebo exacerbáciou klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálneho nervového systému vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia vrátane Guillain-Barrého syndrómu. Predpisujúci lekári majú opatrne postupovať pri zvažovaní použitia SOLYMBICU u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálneho alebo periférneho nervového systému. Ak sa vyskytne niektorá z uvedených porúch, má sa uvažovať o ukončení liečby SOLYMBICOM. Existuje známe spojenie medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami. U pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou sa má pred začatím liečby SOLYMBICOM a pravidelne počas nej vykonávať neurologické vyšetrenie na posúdenie existujúcich alebo rozvíjajúcich sa centrálnych demyelinizačných porúch.

## Alergické reakcie

Závažné alergické reakcie v súvislosti s adalimumabom boli počas klinických štúdií zriedkavé. V klinických štúdiách s adalimumabom sa menej často vyskytli nežávažné alergické reakcie. Boli prijaté hlásenia o závažných alergických reakciách vrátane anafylaxie po podaní adalimumabu. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo iná závažná alergická reakcia, treba okamžite prerušiť liečbu SOLYMBICOM a začať príslušnú liečbu.

## Suchý prírodný kaučuk

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného injekčného pera je zhotovený zo suchého prírodného kaučuku (derivát latexu), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

## Imunosupresia

V štúdii u 64 pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom, nebolo dokázané potlačenie oneskoreného typu precitlivenosti, zníženie hladín imunoglobulínov alebo zmena v počte efektorových T, B, NK buniek, monocytov/makrofágov a neutrofilov.

## Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických skúšaní s antagonistami TNF zameraných na adalimumab bolo medzi pacientmi používajúcimi antagonisty TNF pozorovaných viac prípadov malignít vrátane lymfómov v porovnaní s kontrolnou skupinou. Napriek tomu bol tento výskyt zriedkavý. V postmarketingových skúšaní boli hlásené prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. Existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu a leukémie u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť eventúálne riziko vzniku lymfómov, leukémií a iných malignít u pacientov liečených antagonistami TNF vylúčené.

Malignity vrátane fatálnych boli hlásené v skupine detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do 22 rokov) liečených v rámci postmarketingového skúšania antagonistami TNF (začiatok liečby vo veku  $\leq$  18 rokov) vrátane adalimumabu. Približne v polovici prípadov sa jednalo o lymfómy. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Nie je možné vylúčiť riziko vzniku malignít u detí a dospievajúcich liečených antagonistami TNF.

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi zaznamenané zriedkavé prípady hepatosplenického T-lymfómu. Tento zriedkavý typ T-lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Niektoré z týchto hepatosplenických T-lymfómov sa pri liečbe adalimumabom vyskytli u mladých dospelých pacientov liečených pri zápalovom ochorení čreva súčasne azatioprinom alebo 6-merkaptopurínom. Je potrebné starostlivo zvážiť možné riziko kombinovanej liečby azatioprinom alebo 6-merkaptopurínom a SOLYMBICOM. Riziko vzniku hepatosplenického T-lymfómu u pacientov liečených SOLYMBICOM nie je možné vylúčiť (pozri časť 4.8).

Neboli vykonané žiadne štúdie, zahŕňajúce pacientov s malignitou v anamnéze alebo pacientov, u ktorých sa pokračovalo liečbou s adalimumabom po rozvinutí malignity. Preto sa má pri zvažovaní liečby SOLYMBICOM u týchto pacientov postupovať s mimoriadnou opatrnosťou (pozri časť 4.8).

Všetci pacienti, a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti so psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze, sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby SOLYMBICOM. U pacientov liečených antagonistami TNF vrátane adalimumabu bol hlásený aj melanóm a karcinóm z Merkelových buniek (pozri časť 4.8).

Vo výskumnom klinickom skúšaní hodnotiacom používanie iného antagonistu TNF, infliximabu, sa hlásilo u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) viac malignít, predovšetkým v pľúcach alebo hlave a hrdle, u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine. U všetkých pacientov sa v anamnéze uvádzalo silné fajčenie. Preto je potrebná obozretnosť pri používaní akéhokoľvek antagonistu TNF u pacientov s CHOCHP, ako aj u pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu.

Podľa súčasných údajov nie je známe, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu. Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou, u ktorých existuje riziko vzniku dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu (napr. pacienti s dlhotrvajúcou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou) a u ktorých sa v minulosti vyskytla dysplázia alebo kolorektálny karcinóm, by mali byť vyšetrení na možný rozvoj dysplázie alebo kolorektálneho karcinómu ešte pred začatím liečby a ďalej v pravidelných intervaloch v jej priebehu. Toto vyšetrenie má, v súlade s miestnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu.

### Hematologické reakcie

S antagonistami TNF sa zriedkavo hlásila pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Pri podávaní adalimumabu boli hlásené nežiaduce účinky hematologického systému vrátane liečebne signifikantnej cytopenie (napr. trombocytopenie, leukopénie). Všetci pacienti používajúci SOLYMBICOM musia byť upozornení na nutnosť ihneď vyhľadať lekársku pomoc, ak spozorujú prejavy a príznaky naznačujúce krvnú dyskráziu (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). U pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami sa má zvážiť ukončenie liečby SOLYMBICOM.

### Očkovanie

Podobné protilátkové odpovede po očkovaní štandardnou 23-zložkovou pneumokokovou vakcínou a trojzložkovou chrípkovou vakcínou sa pozorovali v štúdiu u 226 dospelých jedincov s reumatoidnou artritídou, ktorí boli liečení adalimumabom alebo placebo. Nie sú dostupné žiadne údaje o sekundárnom prenose infekcie živými vakcínami u pacientov, liečených adalimumabom.

Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie pediatrických pacientov v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby SOLYMBICOM.

Pacientov používajúcich SOLYMBIC je možné súčasne očkovať s výnimkou živých vakcín. Podávanie živých vakcín dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené účinku SOLYMBICU, sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii SOLYMBICU, podanej matke počas gravidity.

#### Kongestívne srdcové zlyhanie

V klinickej štúdii s ďalším antagonistom TNF sa pozorovalo zhoršenie kongestívneho srdcového zlyhania a zvýšenie úmrtnosti na srdcové zlyhanie. U pacientov používajúcich adalimumab boli hlásené tiež prípady zhoršenia kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA) sa má SOLYMBIC použiť s opatnosťou. SOLYMBIC je kontraindikovaný pri stredne ťažkom alebo ťažkom srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.3). U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky kongestívneho srdcového zlyhania, sa musí liečba SOLYMBICOM prerušiť.

#### Autoimunitné procesy

Liečba SOLYMBICOM môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. Účinok dlhodobej liečby SOLYMBICOM na rozvoj autoimunitných ochorení nie je známy. Ak sa u pacienta po liečbe SOLYMBICOM rozvinú príznaky naznačujúce syndróm podobný lupusu a má pozitívne protilátky proti dvojreťazcovej DNA, SOLYMBIC sa nemá ďalej podávať (pozri časť 4.8).

#### Súbežné podávanie biologických DMARD alebo antagonistov TNF

V klinických štúdiách sa pri súčasnom použití anakinry a etanerceptu, ďalšieho antagonistu TNF, vyskytli závažné infekcie bez dosiahnutia ďalšieho klinického prínosu v porovnaní so samotným etanerceptom. Vzhľadom na povahu nežiaducich účinkov pozorovaných pri kombinovanej terapii etanerceptom a anakinrou sa podobné toxicity môžu vyskytnúť aj pri kombinácii anakinry a iného antagonistu TNF. Preto sa neodporúča kombinácia SOLYMBICU a anakinry. (Pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie SOLYMBICU a iných biologických DMARD (napr. anakinry a abataceptu) alebo iných antagonistov TNF sa neodporúča na základe možného zvýšeného rizika infekcií vrátane závažných infekcií a iných potenciálnych farmakologických interakcií. (Pozri časť 4.5).

#### Chirurgické zákroky

Je k dispozícii len limitované množstvo údajov o bezpečnosti pri chirurgických zákrokoch u pacientov liečených adalimumabom. Ak je naplánovaný chirurgický zákrok, treba vziať do úvahy dlhý biologický polčas adalimumabu. Pacient, ktorý používa SOLYMBIC a vyžaduje chirurgický zákrok, sa musí kvôli infekciám dôkladne monitorovať a prípadne sa majú vykonať vhodné opatrenia. U pacientov používajúcich adalimumab a podstupujúcich artroplastiku je k dispozícii minimálne množstvo údajov o bezpečnosti.

#### Obštrukcia tenkého čreva

Nedostatočná odpoveď pri liečbe Crohnovej choroby môže naznačovať výskyt fixovanej fibrotickej striktúry, ktorá môže vyžadovať chirurgickú liečbu. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že adalimumab nezhoršuje alebo nespôsobuje striktúry.

#### Starší pacienti

Frekvencia výskytu závažných infekcií v skupine pacientov starších ako 65 rokov (3,7 %), ktorí boli liečení adalimumabom, bola vyššia ako u pacientov mladších ako 65 rokov (1,5 %). Niektoré z nich sa skončili fatálne. Pri liečbe starších pacientov treba venovať osobitnú pozornosť riziku vzniku infekcií.

## Pediatrická populácia

Pozri vyššie časť „Očkovanie“.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Adalimumab sa skúmal u pacientov s reumatoidnou artritídou, polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a psoriatickou artritídou, liečených v monoterapii a v kombinácii s metotrexátom. Pri podávaní adalimumabu spolu s metotrexátom bola tvorba protilátok nižšia v porovnaní s monoterapiou. Podávanie adalimumabu bez metotrexátu viedlo k zvýšenej tvorbe protilátok, zvýšenému klírensu a zníženej účinnosti adalimumabu (pozri časť 5.1).

Kombinácia SOLYMBICU a anakinry sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARD alebo antagonistov TNF“).

Kombinácia SOLYMBICU a abataceptu sa neodporúča (pozri časť 4.4 „Súbežné podávanie biologických DMARD alebo antagonistov TNF“).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženám vo fertilnom veku sa striktnie odporúča používať primeranú antikoncepciu, aby sa predišlo gravidite a pokračovať v jej používaní aspoň päť mesiacov po poslednom podaní SOLYMBICU.

#### Gravidita

Sú k dispozícii len obmedzené klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku adalimumabu.

V štúdiách vývojovej toxicity, uskutočnených na opíciach, neboli zistené náznaky toxicity matky, embryotoxicity alebo teratogenity. Predklinické údaje o účinku adalimumabu na postnatálnu toxicitu nie sú dostupné (pozri časť 5.3).

Adalimumab, podávaný v gravidite, môže vzhľadom na inhibíciu TNF $\alpha$  ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. Podávanie SOLYMBICU počas gravidity sa neodporúča.

Adalimumab môže prechádzať placentou do séra detí narodených ženám, ktoré boli počas gravidity liečené adalimumabom. Následkom toho môžu mať tieto deti zvýšené riziko vzniku infekcie. Podávanie živých vakcín dojčatám, ktoré boli *in utero* vystavené účinku adalimumabu, sa neodporúča počas 5 mesiacov po poslednej injekcii adalimumabu, podanej matke počas gravidity.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa adalimumab vylučuje do materského mlieka alebo či sa po podaní systémovo absorbuje.

Pretože sa však ľudské imunoglobulíny vylučujú do mlieka, ženy nesmú dojčiť aspoň päť mesiacov po poslednom podaní SOLYMBICU.

#### Fertilita

Nie sú dostupné údaje o vplyve adalimumabu na fertilitu.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

SOLYMBIC môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní SOLYMBICU sa môže vyskytnúť závrat a porucha zraku (pozri časť 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Zhrnutie profilu bezpečnosti

Adalimumab sa skúmal u 9 506 pacientov v kľúčových kontrolovaných a otvorených štúdiách počas 60 mesiacov alebo dlhšie. Tieto štúdie zahŕňali pacientov s krátkodobou a dlhodobou reumatoidnou artritídou, juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou), ako aj pacientov s axiálnou spondylartritídou (ankylozujúcou spondylitídou a axiálnou spondylartritídou bez rádiologického dôkazu AS), psoriatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou, so psoriázou, s hidradenitis suppurativa a s uveitídou. Kľúčové kontrolované štúdie zahŕňali 6 089 pacientov používajúcich adalimumab a 3 801 pacientov používajúcich placebo alebo účinný komparátor počas kontrolovanej fázy.

Podiel pacientov, ktorí prerušili liečbu v dôsledku vedľajších účinkov počas dvojito zaslepených, kontrolovaných častí kľúčových štúdií, bol 5,9 % u pacientov liečených adalimumabom a 5,4 % u pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú infekcie (napr. zápal nosohltana, infekcia horných dýchacích ciest a zápal prínosových dutín), reakcie v mieste vpichu injekcie (erytém, svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch), bolesť hlavy a muskuloskeletálna bolesť.

Pri adalimumabe boli hlásené závažné nežiaduce reakcie. Antagonisty TNF, ako je napr. SOLYMBIC, pôsobia na imunitný systém a ich používanie môže ovplyvniť obranyschopnosť organizmu voči infekciám a nádorovým ochoreniam.

Pri použití adalimumabu boli hlásené aj fatálne a život ohrozujúce infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), reaktivácia HBV a rôzne malignity (vrátane leukémie, lymfómu a HSTCL).

Boli hlásené aj závažné hematologické, neurologické a autoimunitné reakcie. Patria k nim zriedkavé hlásenia pancytopenie, aplastickej anémie, centrálne a periférne prípady demyelinizácie a hlásenia lupusu, lupusu podobných stavov a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu.

### Pediatrická populácia

#### *Nežiaduce účinky u pediatrických pacientov*

Vo všeobecnosti boli nežiaduce účinky u pediatrických pacientov podobné vo frekvencii a type tým, ktoré sa pozorovali u dospelých pacientov.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov je založený na výsledkoch z klinických skúšaní a postmarketingových skúsenostiach a je zoradený podľa triedy orgánových systémov a frekvencie v tabuľke 3: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Uvedená je najvyššia frekvencia pozorovaná pri rôznych indikáciách. V stĺpci „trieda orgánových systémov“ je vyznačená hviezdička (\*), ak sa ďalšie informácie vyskytujú aj na inom mieste v častiach 4.3, 4.4 a 4.8.

**Tabuľka 3 Nežiaduce účinky**

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                                | <b>Frekvencia</b> | <b>Nežiaduci účinok</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcie a nákazy*                                                               | Veľmi časté       | infekcie dýchacej sústavy (vrátane infekcií dolných a horných dýchacích ciest, pneumónie, sinusitídy, faryngitídy, nazofaryngitídy a pneumónie spôsobenej vírusom herpesu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                  | Časté             | systémové infekcie (vrátane sepsy, kandidózy a chrípky),<br>črevné infekcie (vrátane vírusovej gastroenteritídy),<br>infekcie kože a mäkkých tkanív (vrátane paronychie, celulitídy, impetiga, nekrotizujúcej fasciitídy a herpes zoster),<br>infekcie ucha,<br>infekcie ústnej dutiny (vrátane herpesu simplex, orálneho herpesu a infekcií zubov),<br>infekcie reprodukčného systému (vrátane vulvovaginálnej mykotickej infekcie),<br>infekcie močovej sústavy (vrátane pyelonefritídy),<br>hubové infekcie,<br>infekcie kĺbov |
|                                                                                  | Menej časté       | neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy),<br>oportúnne infekcie a tuberkulóza (vrátane kokcidiodomykózy, histoplazmózy a systémovej infekcie Mycobacterium avium),<br>bakteriálne infekcie,<br>infekcie oka,<br>divertikulitída <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)* | Časté             | karcinóm kože okrem melanómu (vrátane bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu),<br>benígne novotvary                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                  | Menej časté       | lymfóm**,<br>solídne orgánové tumory (vrátane karcinómu prsníka, pľúc a štítnej žľazy),<br>melanóm**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                  | Zriedkavé         | leukémia <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                  | Neznáme           | hepatosplenický T-bunkový lymfóm <sup>1)</sup> ,<br>karcinóm z Merkelových buniek (neuroendokrinný karcinóm kože) <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Poruchy krvi a lymfatického systému*                                             | Veľmi časté       | leukopénia (vrátane neutropénie a agranulocytózy),<br>anémia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                  | Časté             | leukocytóza,<br>trombocytopénia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



| <b>Trieda orgánových systémov</b>  | <b>Frekvencia</b> | <b>Nežiaduci účinok</b>                                                                                                                    |
|------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | Menej časté       | idiopatická trombocytopenická purpura                                                                                                      |
|                                    | Zriedkavé         | pancytopénia                                                                                                                               |
| Poruchy imunitného systému*        | Časté             | hypersenzitivita,<br>alergie (vrátane sezónnej alergie)                                                                                    |
|                                    | Menej časté       | sarkoidóza <sup>1)</sup> ,<br>vaskulitída                                                                                                  |
|                                    | Zriedkavé         | anafylaxia <sup>1)</sup>                                                                                                                   |
| Poruchy metabolizmu a výživy       | Veľmi časté       | zvýšenie hladiny lipidov                                                                                                                   |
|                                    | Časté             | hypokaliémia,<br>hyperurikémia,<br>abnormálne hladiny natria v krvi,<br>hypokalcémia,<br>hyperglykémia,<br>hypofosfatémia,<br>dehydratácia |
| Psychické poruchy                  | Časté             | poruchy nálady (vrátane depresie),<br>úzkosť,<br>nespavosť                                                                                 |
| Poruchy nervového systému*         | Veľmi časté       | bolesti hlavy                                                                                                                              |
|                                    | Časté             | parestézie (vrátane hypestézie),<br>migréna,<br>kompresia nervového koreňa                                                                 |
|                                    | Menej časté       | cerebrovaskulárna príhoda <sup>1)</sup> ,<br>tremor,<br>neuropatia                                                                         |
|                                    | Zriedkavé         | sclerosis multiplex,<br>demyelinizačné ochorenie (napr. optická neuritída, Guillainov-Barrého syndróm) <sup>1)</sup>                       |
| Poruchy oka                        | Časté             | poruchy videnia,<br>zápal spojiviek,<br>blefaritída,<br>opuch oka                                                                          |
|                                    | Menej časté       | dvojité videnie                                                                                                                            |
| Poruchy ucha a labyrintu           | Časté             | závraty                                                                                                                                    |
|                                    | Menej časté       | strata sluchu,<br>tinitus                                                                                                                  |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti* | Časté             | tachykardia                                                                                                                                |
|                                    | Menej časté       | infarkt myokardu <sup>1)</sup> ,<br>arytmia,<br>kongestívne srdcové zlyhanie                                                               |

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                   | <b>Frekvencia</b> | <b>Nežiaduci účinok</b>                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | Zriedkavé         | zastavenie srdca                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Poruchy ciev                                        | Časté             | hypertenzia,<br>návaly horúčavy,<br>hematóm                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                     | Menej časté       | aneuryzma aorty,<br>vaskulárna arteriálna oklúzia,<br>tromboflebitída                                                                                                                                                                                              |
| Poruchy dýchacej sústavy,<br>hrudníka a mediastína* | Časté             | astma,<br>dyspnoe,<br>kašeľ                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                     | Menej časté       | pľúcna embólia <sup>1)</sup> ,<br>intersticiálna pľúcna choroba,<br>chronická obštrukčná choroba pľúc,<br>pneumonitída,<br>pleurálny výpotok <sup>1)</sup>                                                                                                         |
|                                                     | Zriedkavé         | pľúcna fibróza <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                       |
| Poruchy gastrointestinálneho<br>traktu              | Veľmi časté       | bolesť brucha,<br>nauzea a vracanie                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                     | Časté             | gastrointestinálna hemorágia,<br>dyspepsia,<br>gastroezofageálna refluxná choroba,<br>Sjögrenov syndróm                                                                                                                                                            |
|                                                     | Menej časté       | pankreatitída,<br>dysfágia,<br>opuch tváre                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                     | Zriedkavé         | intestinálna perforácia <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                              |
| Poruchy pečene a žlčových<br>ciest*                 | Veľmi časté       | zvýšenie hladín pečeňových enzýmov                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                     | Menej časté       | zápal žlčníka a žlčové kamene,<br>steatóza pečene,<br>zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi                                                                                                                                                                           |
|                                                     | Zriedkavé         | hepatitída,<br>reaktivácia hepatitídy B <sup>1)</sup> ,<br>autoimunitná hepatitída <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                   |
|                                                     | Neznáme           | zlyhanie pečene <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                      |
| Poruchy kože a podkožného<br>tkaniva                | Veľmi časté       | exantém (vrátane exfoliatívneho exantému)                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                     | Časté             | zhoršenie alebo novovzplanutie psoriázy<br>(vrátane palmoplantárnej pustulárnej psoriázy) <sup>1)</sup> ,<br>žihľavka,<br>tvorba modrín (vrátane purpury),<br>dermatitída (vrátane ekzému), onychoklázia,<br>hyperhidróza,<br>alopécia <sup>1)</sup> ,<br>svrbenie |

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                          | <b>Frekvencia</b> | <b>Nežiaduci účinok</b>                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | Menej časté       | nočné potenie,<br>jazvy                                                                                                                                                                                                            |
|                                                            | Zriedkavé         | multiformný erytém <sup>1)</sup> ,<br>Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>1)</sup> ,<br>angioedém <sup>1)</sup> ,<br>kutánná vaskulitída <sup>1)</sup>                                                                                |
|                                                            | Neznáme           | zhoršenie príznakov dermatomyozitídy <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                 |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Veľmi časté       | bolesť kostrových svalov                                                                                                                                                                                                           |
|                                                            | Časté             | svalové spazmy (vrátane zvýšenej hladiny kreatínfosfokinázy v krvi)                                                                                                                                                                |
|                                                            | Menej časté       | rabdomyolýza,<br>systémový lupus erythematosus                                                                                                                                                                                     |
|                                                            | Zriedkavé         | syndróm podobný lupusu <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                               |
| Poruchy obličiek a močových ciest                          | Časté             | poškodenie obličiek,<br>hematuria                                                                                                                                                                                                  |
|                                                            | Menej časté       | noktúria                                                                                                                                                                                                                           |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov                   | Menej časté       | erektálna dysfunkcia                                                                                                                                                                                                               |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*                | Veľmi časté       | reakcia v mieste vpichu (vrátane erytému v mieste vpichu)                                                                                                                                                                          |
|                                                            | Časté             | bolesť na hrudníku,<br>opuch,<br>horúčka <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                             |
|                                                            | Menej časté       | zápal                                                                                                                                                                                                                              |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia*                          | Časté             | poruchy koagulácie a krvácania (vrátane predĺženia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času), pozitívny test na autoprotilátky (vrátane protilátok proti dvojvláknovej DNA),<br>zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu             | Časté             | zhoršené hojenie                                                                                                                                                                                                                   |

\* ďalšie informácie sa nachádzajú v častiach 4.3, 4.4 a 4.8

\*\* vrátane otvorených rozšírených klinických skúšaní

<sup>1)</sup> vrátane údajov zo spontánneho hlásenia

### Hidradenitis suppurativa

Profil bezpečnosti u pacientov s HS liečených adalimumabom jedenkrát za týždeň bol v súlade so známym profilom bezpečnosti adalimumabu.

## Uveitída

Profil bezpečnosti u pacientov s uveitídou liečených adalimumabom každý druhý týždeň bol v súlade so známym profilom bezpečnosti adalimumabu.

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### *Reakcie v mieste podania injekcie*

V kľúčových kontrolovaných štúdiách u dospelých a u detí sa u 12,9 % pacientov liečených adalimumabom objavili reakcie v mieste podania injekcie (erytém a/alebo svrbenie, krvácanie, bolesť alebo opuch) v porovnaní so 7,2 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo alebo účinná kontrola. Reakcie v mieste vpichu všeobecne nevyžadovali prerušenie podávania lieku.

### *Infekcie*

V kľúčových kontrolovaných štúdiách sa u dospelých a detí liečených adalimumabom vyskytla infekcia vo frekvencii 1,51 prípadu na pacienta za rok a u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola, vo frekvencii 1,46 prípadu na pacienta za rok. Infekcie predstavovali najmä zápal sliznice nosohltana, infekciu horných dýchacích ciest a sinusitídu. Po odznení infekcie väčšina pacientov pokračovala v liečbe adalimumabom.

Incidencia závažných infekcií bola 0,04 prípadu na pacienta za rok u pacientov liečených adalimumabom a 0,03 prípadu na pacienta za rok u pacientov, ktorým sa podávalo placebo a účinná kontrola.

V kontrolovaných a otvorených štúdiách s adalimumabom u dospelých a detí sa hlásili závažné infekcie (vrátane zriedkavo sa vyskytujúcich fatálnych infekcií), ktoré zahŕňali hlásenia o výskyte tuberkulózy (vrátane miliárnych a extrapulmonálnych lokácií) a invazívnych oportúnnych infekcií (napr. diseminovaná alebo extrapulmonárna histoplazmóza, blastomykóza, kokcidiodomykóza, pneumocystóza, kandidóza, aspergilóza a listerióza). Väčšina prípadov tuberkulózy sa vyskytla v priebehu prvých ôsmich mesiacov od začiatku liečby a môže odrážať opätovné vzplanutie latentného ochorenia.

### *Malignity a lymfoproliferatívne poruchy*

V štúdií s adalimumabom v liečbe pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou a artritídou spojenou s entezitídou) neboli u 249 pediatrických pacientov pri expozícii 655,6 pacientorokov pozorované žiadne malignity. Navyše u 192 pediatrických pacientov pri expozícii 498,1 pacientorokov v štúdiách s adalimumabom na liečbu pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou sa nezaznamenali žiadne malignity. V klinickom skúšaní s adalimumabom na liečbu pediatrických pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou neboli pozorované u 77 pediatrických pacientov pri expozícii 80,0 pacientorokov žiadne malignity.

Počas kontrolovaných častí kľúčových skúšaní adalimumabu trvajúcich minimálne 12 týždňov u dospelých pacientov so strednou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu AS, psoriatickou artritídou, psoriázou, hidradenitis suppurativa, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a uveitídou sa malignity iné ako lymfóm a nemelanómová rakovina kože zistili s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 6,8 (4,4; 10,5) na 1 000 pacientorokov medzi 5 291 pacientmi liečenými adalimumabom v porovnaní so 6,3 (3,4; 11,8) na 1 000 pacientorokov medzi 3 444 kontrolnými pacientmi (stredná dĺžka trvania liečby adalimumabom bola 4,0 mesiaca a v kontrolnej skupine pacientov 3,8 mesiaca). Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) nemelanómového druhu rakoviny kože bola 8,8 (6,0; 13,0) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 3,2 (1,3; 7,6) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamózne bunkové karcinómy vyskytli s frekvenciou (95 % interval spoľahlivosti) 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými

pacientmi. Frekvencia (95 % interval spoľahlivosti) lymfómov bola 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

Ak sa skombinujú kontrolované časti týchto skúšaní a prebiehajúce a ukončené otvorené rozšírené štúdie adalimumabu so strednou dobou trvania približne 3,3 roka zahŕňajúce 6 427 pacientov a viac ako 26 439 pacientorokov liečby, pozorovaná frekvencia malignít iných ako lymfóm a nemelanómový druh rakoviny kože je približne 8,5 na 1 000 pacientorokov. Pozorovaná frekvencia nemelanómovej rakoviny kože je približne 9,6 na 1 000 pacientorokov a pozorovaná frekvencia lymfómov je približne 1,3 na 1 000 pacientorokov.

V postmarketingovej praxi od januára 2003 do decembra 2010 je prevažne u pacientov s reumatoidnou artritídou hlásená frekvencia malignít iných ako lymfómy a nemelanómový druh rakoviny kože približne 2,7 na 1 000 pacientorokov liečby. Hlásené frekvencie nemelanómového druhu rakoviny kože a lymfómov sú približne 0,2 a 0,3 na 1 000 pacientorokov liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi hlásené zriedkavé prípady hepatosplenického T-lymfómu (pozri časť 4.4).

#### *Autoprotilátky*

U pacientov sa robilo vyšetrenie vzoriek séra na autoprotílátky v rôznych časových intervaloch v štúdiách I-V s reumatoidnou artritídou. V týchto štúdiách sa u pacientov, ktorí mali negatívne východiskové titre antinukleových protílátok, zistili pozitívne titre v 24. týždni liečby u 11,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 8,1 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a aktívna kontrola. Vo všetkých štúdiách s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou sa vyvinuli u dvoch z 3 441 pacientov liečených adalimumabom klinické príznaky poukazujúce na novovzniknutý lupusu podobný syndróm. Po prerušení liečby sa stav pacientov zlepšil. U žiadneho pacienta sa nerozvinula lupózna glomerulonefritída ani symptómy postihnutia centrálného nervového systému.

#### *Porucha funkcie pečene a žľazových ciest*

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s reumatoidnou artritídou a psoriatickou artritídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 104 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT  $\geq 3 \times$  horná hranica normálnej hodnoty (upper limit of normal – ULN) u 3,7 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 4 až 17 rokov, a u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí boli vo veku 6 až 17 rokov, prišlo k zvýšeniu hladiny ALT  $\geq 3 \times$  ULN u 6,1 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,3 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny ALT sa vyskytla pri súbežnom používaní metotrexátu. Žiadne zvýšenie hladiny ALT  $\geq 3 \times$  ULN sa nevyskytlo v skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, ktorí boli vo veku 2 až < 4 roky.

V kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pacientov s Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou s kontrolným obdobím v rozmedzí 4 až 52 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT  $\geq 3 \times$  ULN u 0,9 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,9 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V štúdií fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou, ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť dvoch udržiavacích dávkovacích režimov po dobu až 52 týždňov liečby, ktoré boli upravené podľa telesnej hmotnosti a ktoré nasledovali po úvodnej liečbe, upravenej podľa telesnej hmotnosti, prišlo k zvýšeniu ALT  $\geq 3 \times$  ULN u 2,6 % (5/192) pacientov, z ktorých 4 dostávali súbežne imunosupresívu na začiatku liečby.

V kontrolovaných klinických skúšaníach fázy 3 s adalimumabom u pacientov s ložiskovou psoriázou s kontrolným obdobím v rozmedzí 12 až 14 týždňov prišlo k zvýšeniu ALT  $\geq 3 \times$  ULN u 1,8 % pacientov liečených adalimumabom a u 1,8 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V klinickom skúšaní fázy 3 s adalimumabom u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou sa nevyskytli žiadne zvýšenia ALT  $\geq 3 \times$  ULN.

V kontrolovaných klinických skúšaníach s adalimumabom (úvodné dávky 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2, potom 40 mg každý týždeň od 4. týždňa) u pacientov s hidradenitis suppurativa s kontrolným obdobím, ktoré trvalo 12 až 16 týždňov, nastalo zvýšenie ALT  $\geq 3 \times$  ULN u 0,3 % pacientov liečených adalimumabom a u 0,6 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

V kontrolovaných klinických skúšaníach s adalimumabom (úvodné dávky 80 mg v týždni 0, potom 40 mg každé dva týždne od 1. týždňa) u pacientov s uveitídou, ktoré trvali až 80 týždňov s mediánom expozície 166,5 dňa u pacientov liečených adalimumabom a 105,0 dňa u pacientov, ktorým sa podávala kontrola, nastalo zvýšenie ALT  $\geq 3 \times$  ULN u 2,4 % pacientov liečených adalimumabom a u 2,4 % pacientov, ktorým sa podávala kontrola.

U všetkých indikácií v klinických štúdiách boli pacienti so zvýšenou ALT asymptomatickí a zvýšenia boli vo väčšine prípadov prechodné a upravili sa v priebehu liečby. Avšak aj po uvedení na trh boli u pacientov, liečených adalimumabom, hlásené prípady zlyhania pečene, ako aj menej závažné poruchy pečene, ktoré môžu predchádzať zlyhaniu pečene, ako je hepatitída vrátane autoimunitnej hepatitídy.

#### Súbežná liečba s azatioprínom/6-merkaptopurínom

V štúdiách s Crohnovou chorobou u dospelých bol vyšší výskyt malignít a nežiaducich udalostí súvisiacich s vážnymi infekciami pri kombinácii adalimumabu a azatioprínu/6-merkaptopurínu v porovnaní s adalimumabom samotným.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

### **4.9 Predávkovanie**

V klinických štúdiách nebola pozorovaná žiadna toxicita obmedzujúca dávku. Najvyššou hodnotenou dávkou bola opakovaná intravenózna dávka 10 mg/kg, čo je približne 15-násobok odporúčanej dávky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF $\alpha$ ).  
ATC kód: L04AB04

SOLYMBIC je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mechanizmus účinku

Adalimumab sa špecificky viaže na TNF a neutralizuje biologickú funkciu TNF blokovaním jeho interakcie s p55 a p75 receptormi TNF na povrchu bunky.

Adalimumab tiež moduluje biologické odpovede, ktoré sú navodené alebo regulované TNF, vrátane zmien hladín adhezívnych molekúl, ktoré zodpovedajú za migráciu leukocytov (ELAM-1, VCAM-1 a ICAM-1 pri IC<sub>50</sub> 0,1-0,2 nM).

### Farmakodynamické účinky

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa po liečbe adalimumabom pozoroval rýchly pokles hladín reaktantov akútnej fázy zápalu (C-reaktívny proteín (CRP) a sedimentácia erytrocytov (FW)) a sérových cytokínov (IL-6) oproti východiskovému stavu. Po podaní adalimumabu sa znížili aj sérové koncentrácie matrixových metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3), ktoré vyvolávajú remodeláciu tkaniva, zodpovednú za deštrukciu chrupky. U pacientov liečených adalimumabom zvyčajne došlo k zlepšeniu hematologických príznakov chronického zápalu.

Rýchly pokles hladín CRP sa pozoroval počas liečby adalimumabom aj u pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou, Crohnovou chorobou, ulceróznou kolitídou a hidradenitis suppurativa. U pacientov s Crohnovou chorobou sa pozorovalo zníženie počtu buniek, exprimujúcich zápalové markery v čreve, vrátane signifikantnej redukcie expresie TNF $\alpha$ . Endoskopické vyšetrenia intestinálnej mukózy preukázali dôkaz hojenia sliznice u pacientov liečených adalimumabom.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Reumatoidná artritída*

Adalimumab bol hodnotený u viac ako 3 000 pacientov vo všetkých klinických štúdiách zameraných na reumatoidnú artritídu. Účinnosť a bezpečnosť adalimumabu bola hodnotená v piatich randomizovaných, dvojito zaslepených a dobre kontrolovaných štúdiách. Niektorí pacienti boli liečení až 120 mesiacov.

V RA štúdiu I bolo hodnotených 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, vo veku  $\geq 18$  rokov, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom a liečba metotrexátom v dávkach od 12,5 do 25 mg (10 mg v prípade neznášanlivosti metotrexátu) každý týždeň pri konštantnej dávke 10 až 25 mg každý týždeň mala nedostatočnú účinnosť. Pacienti dostávali dávky 20, 40 alebo 80 mg adalimumabu alebo placebo každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdiu II sa hodnotilo 544 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, u ktorých zlyhala terapia aspoň jedným chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom. Pacientom boli každý druhý týždeň po dobu 26 týždňov podávané subkutánne dávky 20 alebo 40 mg adalimumabu a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby alebo bolo rovnakú dobu podávané každý týždeň placebo. Nebolo povolené podávanie žiadneho iného chorobu modifikujúceho antireumatického lieku.

V RA štúdiu III sa hodnotilo 619 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac, a ktorí mali nedostatočnú odpoveď na metotrexát v dávkach od 12,5 do 25 mg alebo netolerovali dávku 10 mg metotrexátu každý týždeň. V tejto štúdiu boli tri skupiny. Prvá skupina dostávala injekcie placeba raz týždenne počas 52 týždňov. Druhá skupina dostávala 20 mg adalimumabu každý týždeň počas 52 týždňov. Tretia skupina dostávala 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň a placebo v týždňoch bez podania aktívnej liečby. Po uplynutí prvých 52 týždňov bolo 457 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu/MTX každý druhý týždeň až po dobu 10 rokov.

V RA štúdiu IV sa primárne hodnotila bezpečnosť u 636 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou, ktorí boli vo veku 18 rokov a viac. Štúdie sa zúčastnili pacienti, ktorí ešte neboli liečení chorobu modifikujúcim antireumatickým liekom alebo pacienti s predchádzajúcou reumatoidnou liečbou, v ktorej naďalej pokračovali pod podmienkou, že liečba bola stabilná minimálne 28 dní. Tieto terapie zahŕňajú metotrexát, leflunomid, hydroxylchlorochín, sulfasalazín a/alebo soli

zlata. Pacienti boli randomizovaní na 40 mg adalimumabu alebo placebo, ktoré dostávali každý druhý týždeň počas 24 týždňov.

V RA štúdií V sa hodnotilo 799 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou včasnou reumatoidnou artritídou doposiaľ neliečených metotrexátom (priemerné trvanie ochorenia menej ako 9 mesiacov). Táto štúdia hodnotila účinnosť 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň v monoterapii a metotrexátu v monoterapii na zníženie prejavov a príznakov a rýchlosti progresie poškodenia kĺbov u reumatoidnej artritídy počas 104 týždňov. Po dokončení prvých 104 týždňov bolo 497 pacientov zaradených do otvorenej predĺženej fázy štúdie, v ktorej sa podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň po dobu až 10 rokov.

Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdiách I, II a III a sekundárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdií IV bolo percento pacientov, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20 v 24. alebo 26. týždni. Primárnym koncovým ukazovateľom v RA štúdií V bolo percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď ACR 50 v 52. týždni. RA štúdie III a V mali ďalší primárny koncový ukazovateľ po 52 týždňoch, a to spomalenie progresie ochorenia (hodnotené pomocou výsledkov röntgenu). RA štúdia III mala ako primárny koncový ukazovateľ aj zmenu v kvalite života.

#### ACR odpoveď

Percento pacientov liečených adalimumabom, u ktorých sa dosiahla odpoveď ACR 20, 50 a 70, bolo konzistentné v RA štúdiách I, II a III. Výsledky pre dávku 40 mg každý druhý týždeň sú zhrnuté v tabuľke 4.

**Tabuľka 4 ACR odpovede v placebom kontrolovaných štúdiách (percento pacientov)**

| Odpoveď     | RA štúdia I <sup>a**</sup>             |                                                         | RA štúdia II <sup>a**</sup> |                                    | RA štúdia III <sup>a**</sup>            |                                                          |
|-------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|             | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n = 60 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>n = 63 | Placebo<br>n = 110          | Adalimumab <sup>b</sup><br>n = 113 | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n = 200 | Adalimumab <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>n = 207 |
| ACR 20      |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| 6 mesiacov  | 13,3 %                                 | 65,1 %                                                  | 19,1 %                      | 46,0 %                             | 29,5 %                                  | 63,3 %                                                   |
| 12 mesiacov | NA                                     | NA                                                      | NA                          | NA                                 | 24,0 %                                  | 58,9 %                                                   |
| ACR 50      |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| 6 mesiacov  | 6,7 %                                  | 52,4 %                                                  | 8,2 %                       | 22,1 %                             | 9,5 %                                   | 39,1 %                                                   |
| 12 mesiacov | NA                                     | NA                                                      | NA                          | NA                                 | 9,5 %                                   | 41,5 %                                                   |
| ACR 70      |                                        |                                                         |                             |                                    |                                         |                                                          |
| 6 mesiacov  | 3,3 %                                  | 23,8 %                                                  | 1,8 %                       | 12,4 %                             | 2,5 %                                   | 20,8 %                                                   |
| 12 mesiacov | NA                                     | NA                                                      | NA                          | NA                                 | 4,5 %                                   | 23,2 %                                                   |

<sup>a</sup> RA štúdia I po 24 týždňoch, RA štúdia II po 26 týždňoch a RA štúdia III po 24 a 52 týždňoch

<sup>b</sup> 40 mg adalimumabu podávaného každý druhý týždeň

<sup>c</sup> MTX = metotrexát

\*\*p < 0,01; adalimumab verus placebo

V RA štúdiách I – IV sa po 24 alebo po 26 týždňoch v porovnaní s placebom zlepšili všetky jednotlivé zložky kritérií odpovede ACR (počet bolestivých a opuchnutých kĺbov, hodnotenie aktivity ochorenia a bolesti lekárom a pacientom, skóre indexu postihnutia (HAQ) a hodnoty CRP (mg/dl)). V RA štúdií III tieto zlepšenia pretrvávali počas 52 týždňov.

V otvorenej predĺženej fáze RA štúdie III si väčšina pacientov s ACR odozvou udržala odozvu pri sledovaní až po dobu 10 rokov. Z 207 pacientov, ktorí boli randomizovaní na adalimumab 40 mg každý druhý týždeň, pokračovalo 114 pacientov s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 5 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 86 pacientov (75,4 %) odpoveď ACR 20, 72 pacientov (63,2 %) odpoveď ACR 50 a 41 pacientov (36 %) odpoveď ACR 70. 81 pacientov z 207 pokračovalo s adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Medzi týmito pacientmi malo 64



pacientov (79,0 %) odpoveď ACR 20, 56 pacientov (69,1 %) odpoveď ACR 50 a 43 pacientov (53,1 %) odpoveď ACR 70.

V RA štúdii IV bola odpoveď ACR 20 u pacientov liečených adalimumabom spolu so štandardnou liečbou štatisticky signifikantne lepšia ako u pacientov, ktorým sa podávalo placebo spolu so štandardnou liečbou ( $p < 0,001$ ).

V RA štúdiách I – IV dosiahli pacienti liečení adalimumabom štatisticky významné odpovede ACR 20 a 50 v porovnaní s placebom, a to už o jeden až dva týždne od začiatku liečby.

V RA štúdii V u pacientov s včasnou reumatoidnou artritídou, ktorí doposiaľ neboli liečení metotrexátom, viedla kombinovaná terapia adalimumabom a metotrexátom k rýchlejšej a významnejšej odpovedi ACR ako monoterapia metotrexátom a monoterapia adalimumabom v 52. týždni a odpoveď pretrvávala aj v 104. týždni (pozri tabuľku 5).

**Tabuľka 5 ACR odpoveď v RA štúdii V (percento pacientov)**

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

<sup>a</sup> hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

<sup>b</sup> hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

<sup>c</sup> hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

V predĺženej otvorenej RA štúdii V sa odpovede ACR udržali počas obdobia sledovania až 10 rokov. Z 542 pacientov, ktorí boli randomizovaní na liečbu adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň, 170 pacientov pokračovalo v liečbe adalimumabom 40 mg každý druhý týždeň po dobu 10 rokov. Spomedzi týchto pacientov malo 154 pacientov (90,6 %) odpoveď ACR 20, 127 pacientov (74,7 %) malo odpoveď ACR 50 a 102 pacientov (60,0 %) malo odpoveď ACR 70.

V 52. týždni dosiahlo 42,9 % pacientov liečených kombináciou adalimumab/metotrexát klinickú remisiu ( $\text{DAS28} < 2,6$ ) v porovnaní s 20,6 % pacientov liečených metotrexátom v monoterapii a 23,4 % pacientov liečených adalimumabom v monoterapii. Kombinovaná terapia adalimumab/metotrexát bola klinicky a štatisticky lepšia ako monoterapia metotrexátom ( $p < 0,001$ ) a adalimumabom ( $p < 0,001$ ) z hľadiska dosiahnutia stavu nízkej aktivity ochorenia u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou reumatoidnej artritídy diagnostikovanej v nedávnom období. Odpoveď v dvoch monoterapeutických ramenách štúdie bola podobná ( $p = 0,447$ ).

#### Rádiografická odpoveď

V RA štúdii III, kde priemerná dĺžka trvania reumatoidnej artritídy u pacientov liečených adalimumabom bola približne 11 rokov, bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (TSS) a jeho komponentov, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny. U pacientov liečených adalimumabom/metotrexátom sa zistila

významne menšia rádiografická progresia v 6. a 12. mesiaci liečby ako u pacientov liečených metotrexátom v monoterapii (pozri tabuľku 6).

V otvorenom predĺžení RA štúdie III zníženie stupňa progresie štrukturálneho poškodenia v podskupinách pacientov pretrvávalo 8 a 10 rokov. Po 8 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 81 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 48 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, čo sa definovalo ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej. Po 10 rokoch bolo rádiograficky vyhodnotených 79 z 207 pacientov pôvodne liečených dávkou 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Z nich u 40 nedošlo k progresii štrukturálneho poškodenia, definovaného ako zmena modifikovaného TSS (mTSS) z východiskovej hodnoty o 0,5 alebo menej.

**Tabuľka 6 Priemerné rádiografické zmeny po 12 mesiacoch v RA štúdii III**

|                        | Placebo/MTX <sup>a</sup> | Adalimumab/<br>MTX 40 mg každý<br>druhý týždeň | Placebo/MT<br>X-<br>adalimumab/<br>MTX (95 %<br>interval<br>spoľahlivosti) <sup>b</sup> | Hodnota p            |
|------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Celkové                | 2,7                      | 0,1                                            | 2,6 (1,4; 3,8)                                                                          | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Skóre erózie           | 1,6                      | 0,0                                            | 1,6 (0,9; 2,2)                                                                          | < 0,001              |
| Skóre JSN <sup>d</sup> | 1,0                      | 0,1                                            | 0,9 (0,3; 1,4)                                                                          | 0,002                |

<sup>a</sup> metotrexát

<sup>b</sup> 95 % intervaly spoľahlivosti pre rozdiely zmeny skóre medzi metotrexátom a adalimumabom

<sup>c</sup> na základe analýzy poradia

<sup>d</sup> zúženie kĺbovej štrbiny

V RA štúdii V bolo štrukturálne poškodenie kĺbov hodnotené rádiograficky a vyjadrené ako zmena modifikovaného celkového Sharpovho skóre (pozri tabuľku 7).

**Tabuľka 7 Priemerné rádiografické zmeny v týždni 52 v RA štúdii V**

|                              | MTX<br>n = 257<br>(95 % interval<br>spoľahlivosti) | Adalimumab<br>n = 274<br>(95 %<br>interval<br>spoľahlivosti) | Adalimumab/<br>MTX<br>n = 268<br>(95 %<br>interval<br>spoľahlivosti) | Hodnota<br>p <sup>a</sup> | Hodnota<br>p <sup>b</sup> | Hodnota<br>p <sup>c</sup> |
|------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Celkové<br>Sharpovo<br>skóre | 5,7 (4,2 – 7,3)                                    | 3,0 (1,7 – 4,3)                                              | 1,3 (0,5 – 2,1)                                                      | < 0,001                   | 0,0020                    | < 0,001                   |
| Skóre<br>erózie              | 3,7 (2,7 – 4,7)                                    | 1,7 (1,0 – 2,4)                                              | 0,8 (0,4 – 1,2)                                                      | < 0,001                   | 0,0082                    | < 0,001                   |
| JSN<br>skóre                 | 2,0 (1,2 – 2,8)                                    | 1,3 (0,5 – 2,1)                                              | 0,5 (0 – 1,0)                                                        | < 0,001                   | 0,0037                    | 0,151                     |

<sup>a</sup> hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie metotrexátom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

<sup>b</sup> hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a kombinovanej terapie adalimumab/metotrexát pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

<sup>c</sup> hodnota p pochádza z párového porovnania monoterapie adalimumabom a monoterapie metotrexátom pomocou Mannovho-Whitneyho U testu

Po 52 a 104 týždňoch terapie bolo percento pacientov bez progresie (zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovej hodnote  $\leq 0,5$ ) významne vyššie pri kombinovanej terapii adalimumab/metotrexát (63,8 %, resp. 61,2 %) v porovnaní s monoterapiou metotrexátom (37,4 %, resp. 33,5 %,  $p < 0,001$ ) a monoterapiou adalimumabom (50,7 %,  $p < 0,002$ , resp. 44,5 %,  $p < 0,001$ ).

V otvorenej predĺženej štúdii RA V bola priemerná zmena modifikovaného Sharpovho skóre oproti východiskovým hodnotám na konci 10. roka 10,8; 9,2 a 3,9 u pacientov pôvodne randomizovaných na liečbu metotrexátom v monoterapii, adalimumabom v monoterapii a na kombinovanú liečbu adalimumabom/metotrexátom, v uvedenom poradí. Zodpovedajúci percentuálny podiel pacientov bez progresie bol 31,3 %, 23,7 % a 36,7 %, v uvedenom poradí.

#### Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené v štyroch pôvodných adekvátnych a dobre kontrolovaných štúdiách indexom nespôsobilosti pomocou Dotazníka na posudzovanie zdravotného stavu (Health Assessment Questionnaire - HAQ). Tento parameter bol v RA štúdii III primárnym koncovým ukazovateľom v 52. týždni. U všetkých dávok/schém podávania adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie indexu nespôsobilosti HAQ medzi východiskovými hodnotami a hodnotami v 6. mesiaci v porovnaní s placebom. Rovnaké výsledky boli pozorované v RA štúdii III v 52 týždni. Výsledky z dotazníka Krátka forma prieskumu zdravotného stavu (Short Form Health Survey – SF 36) pre všetky dávky/schémy adalimumabu vo všetkých štyroch štúdiách podporujú tieto nálezy, so štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu telesnej zložky (physical component summary – PCS) a rovnako aj štatisticky významným zlepšením skóre súhrnu zložiek bolesti a vitality pre dávku 40 mg každý druhý týždeň. Vo všetkých troch štúdiách, v ktorých bola posudzovaná únavnosť (RA štúdie I, III, IV), bolo pozorované štatisticky významné zníženie jej skóre, stanovené Funkčným hodnotením liečby chronickej choroby (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – FACIT).

Väčšina jedincov, ktorá dosiahla zlepšenie fyzických funkcií v RA štúdii III a ktorá pokračovala v liečbe v otvorenej fáze štúdie, si udržala zlepšenie až do týždňa 520 (120 mesiacov). Zlepšenie kvality života sa hodnotilo až do týždňa 156 (36 mesiacov) a pretrvávalo počas tejto doby.

V RA štúdii V zlepšenie indexu nespôsobilosti HAQ a skóre súhrnu telesných komponentov v SF 36 preukázalo výraznejšie zlepšenie ( $p < 0,001$ ) pri kombinovanej liečbe adalimumab/metotrexát ako pri monoterapii metotrexátom a monoterapii adalimumabom v týždni 52 a zostalo väčšie až do týždňa 104. 250 pacientov, ktorí dokončili otvorenú rozšírenú štúdiu, si počas 10 rokov liečby zachovalo zlepšenie telesných funkcií.

#### Artritída spojená s entezitídou

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola hodnotená v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii u 46 pediatrických pacientoch (vo veku 6 až 17 rokov) so stredne ťažkou artritídou spojenou s entezitídou. Pacienti boli randomizovaní buď na podávanie adalimumabu v dávke 24 mg/m<sup>2</sup> BSA až do maximálnej dávky 40 mg, alebo na podávanie placeba každý druhý týždeň po dobu 12 týždňov. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená (open-label – OL) fáza, počas ktorej pacienti dostávali 24 mg/m<sup>2</sup> BSA adalimumabu až do maximálnej dávky 40 mg každý druhý týždeň subkutánne po dobu ďalších až 192 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bola percentuálna zmena od východiskovej hodnoty do 12. týždňa v počte aktívnych kĺbov s artritídou (opuch nie pre deformáciu alebo kĺby so stratou pohyblivosti plus bolesť a/alebo citlivosť), ktorá bolo dosiahnutá s priemerným percentuálnym poklesom o - 62,6 % (medián percentuálnej zmeny - 88,9 %) u pacientov v skupine liečenej adalimumabom v porovnaní s - 11,6 % (medián percentuálnej zmeny - 50,0 %) u pacientov v skupine, ktorá dostávala placebo. Zlepšenie v počte aktívnych kĺbov s artritídou sa udržalo v priebehu otvorenej fázy až do 156. týždňa štúdie u 26 z 31 (84 %) pacientov v skupine liečenej adalimumabom, ktorí zotrvali v štúdii. Aj keď to nie je štatisticky významné, u väčšiny pacientov sa prejavilo klinické zlepšenie sekundárnych koncových ukazovateľov, ako je počet miest entezitídy, počet bolestivých kĺbov (TJC), počet opuchnutých kĺbov (SJC), pediatrická odpoveď ACR 50 a pediatrická odpoveď ACR 70.

## Axiálna spondylartritída

### Ankylozujúca spondylitída (AS)

V dvoch randomizovaných 24-týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (priemerné skóre pred začiatkom liečby [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] vo všetkých skupinách bolo 6,3) sa hodnotilo podávanie adalimumabu v dávke 40 mg každý druhý týždeň u 393 pacientov, ktorí neodpovedali adekvátne na konvenčnú liečbu. 79 (20,1 %) pacientov sa liečilo súčasne chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 37 (9,4 %) pacientov glukokortikoidmi. Po zaslepenej časti štúdie nasledovala otvorená fáza štúdie, počas ktorej sa pacientom podával adalimumab 40 mg subkutánne každý druhý týždeň ďalších 28 týždňov. Pacienti (n = 215; 54,7 %), ktorí nedosiahli ASAS 20 v týždňoch 12 alebo 16 alebo 20, prešli do otvorenej fázy skôr a podával sa im subkutánne adalimumab 40 mg každý druhý týždeň. Následne boli v dvojito zaslepených štatistických analýzach pokladaní za non-respondérov.

Vo väčšej AS štúdii I s 315 pacientmi výsledky ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov ankylozujúcej spondylitídy u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s tými, ktorým sa podávalo placebo. Signifikantná odpoveď sa prvýkrát pozorovala v týždni 2 a pretrvávala počas 24 týždňov (tabuľka 8).

**Tabuľka 8 Účinnosť v placebom kontrolovanej AS štúdii – Štúdia I Redukcia prejavov a príznakov**

| Odpoveď                | Placebo<br>N = 107 | Adalimumab<br>N = 208 |
|------------------------|--------------------|-----------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 20   |                    |                       |
| Týždeň 2               | 16 %               | 42 %***               |
| Týždeň 12              | 21 %               | 58 %***               |
| Týždeň 24              | 19 %               | 51 %***               |
| ASAS 50                |                    |                       |
| Týždeň 2               | 3 %                | 16 %***               |
| Týždeň 12              | 10 %               | 38 %***               |
| Týždeň 24              | 11 %               | 35 %***               |
| ASAS 70                |                    |                       |
| Týždeň 2               | 0 %                | 7 %**                 |
| Týždeň 12              | 5 %                | 23 %***               |
| Týždeň 24              | 8 %                | 24 %***               |
|                        |                    |                       |
| BASDAI <sup>b</sup> 50 |                    |                       |
| Týždeň 2               | 4 %                | 20 %***               |
| Týždeň 12              | 16 %               | 45 %***               |
| Týždeň 24              | 15 %               | 42 %***               |

\*\*\*, \*\* Štatisticky signifikantné v rozsahu  $p < 0,001$ ;  $< 0,01$  pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom v týždňoch 2, 12 a 24

<sup>a</sup> Assessments in Ankylosing Spondylitis

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

Pacienti liečení adalimumabom vykazovali signifikantne významnejšie zlepšenie v týždni 12 a pretrvávalo do týždňa 24 ako u SF36 tak aj v dotazníku Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Podobné trendy (ale nie štatisticky signifikantné) sa zistili v menšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej AS štúdii II u 82 dospelých pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou.

### Axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS

Adalimumab 40 mg, podávaný každý druhý týždeň, sa hodnotil u 185 pacientov v jednej randomizovanej, 12-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u pacientov s aktívnou nerádiografickou axiálnou spondylartritídou (priemerné východiskové skóre aktivity ochorenia [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bathov index aktivity ankylozujúcej spondylitídy] bolo 6,4 u pacientov liečených adalimumabom a 6,5 pre pacientov s placebom), ktorí mali nedostatočnú odpoveď na  $\geq 1$  NSAID alebo ich netolerovali alebo boli u nich kontraindikované.

Tridsaťtri (18 %) pacientov bolo súbežne liečených chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi a 146 (79 %) pacientov s NSAID na začiatku. Po dvojito zaslepenej fáze nasledovala otvorená fáza, v ktorej dostávali pacienti adalimumab 40 mg každý druhý týždeň subkutánne počas ďalších 144 týždňov. Výsledky v týždni 12 ukázali štatisticky významné zlepšenie prejavov a príznakov aktívnej nerádiografickej axiálnej spondylartritídy u pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s placebom (tabuľka 9).

**Tabuľka 9 Účinnosť v placebom kontrolovanej axiálnej SpA štúdii**

| <b>Dvojito zaslepená</b>                               | <b>Placebo<br/>N = 94</b> | <b>Adalimumab<br/>N = 91</b> |
|--------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 40                                   | 15 %                      | 36 %***                      |
| ASAS 20                                                | 31 %                      | 52 %**                       |
| ASAS 5/6                                               | 6 %                       | 31 %***                      |
| ASAS čiastočná remisia                                 | 5 %                       | 16 %*                        |
| BASDAI <sup>b</sup> 50                                 | 15 %                      | 35 %**                       |
| ASDAS <sup>c,d,e</sup>                                 | -0,3                      | -1,0***                      |
| ASDAS neaktívna choroba                                | 4 %                       | 24 %***                      |
| hs-CRP <sup>d,f,g</sup>                                | -0,3                      | -4,7***                      |
| SPARCC <sup>h</sup> MRI krížovodriekové <sup>d,i</sup> | -0,6                      | -3,2**                       |
| SPARCC MRI Chrbtica <sup>d,j</sup>                     | -0,2                      | -1,8**                       |

<sup>a</sup> Hodnotenie podľa Medzinárodnej spoločnosti pre spondylartritídu

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

<sup>c</sup> Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

<sup>d</sup> priemerná zmena od východiskovej hodnoty

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

<sup>f</sup> CRP test s vysokou citlivosťou (mg/l)

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

<sup>h</sup> Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

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

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

\*\*\*, \*\*, \* štatisticky významné v rozsahu  $p < 0,001$ ,  $< 0,01$  a  $< 0,05$ , v uvedenom poradí, pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom.

V otvorenom predĺžení skúšania sa zlepšenie prejavov a príznakov udržalo pri liečbe adalimumabom do 156. týždňa.

### Inhibícia zápalu

Významné zlepšenie príznakov zápalu meraného testom hs-CRP a MRI u krížovodriekových kĺbov aj u chrbtice sa u pacientov liečených adalimumabom udržalo do 156., resp. 104. týždňa.

### Kvalita života a telesné funkcie

Kvalita života súvisiaca so zdravím a telesné funkcie boli hodnotené pomocou dotazníkov HAQ-S a SF-36. Adalimumab preukázal štatisticky významne výraznejšie zlepšenie v celkovom skóre v HAQ-S a v skóre fyzickej zložky (Physical Component Score, PCS) v SF-36 od začiatku do 12. týždňa

v porovnaní s placebom. Zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím a fyzickými funkciami sa udržalo v priebehu otvoreného predĺženia štúdie až do 156. týždňa.

#### Psoriatická artritída

Adalimumab 40 mg, podávaný každý druhý týždeň, bol študovaný u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou aktívnou psoriatickou artritídou v dvoch placebom kontrolovaných štúdiách, PsA štúdiách I a II. V PsA štúdii I, trvajúcej 24 týždňov, bolo liečených 313 dospelých pacientov s nedostatočnou odpoveďou na nesteroidové antireumatiká a z nich približne 50 % užívalo metotrexát. V PsA štúdii II, trvajúcej 12 týždňov, bolo liečených 100 pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu DMARD. Po ukončení oboch štúdií bolo 383 pacientov vybraných do otvorenej rozšírenej štúdie, v ktorej sa pacientom podávalo 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (eow, every other week).

V dôsledku nízkeho počtu pacientov so psoriatickou artropatiou podobnou ankylozujúcej spondylitíde v štúdii nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy účinnosti adalimumabu u týchto pacientov.

**Tabuľka 10 ACR odpoveď v placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov so psoriatickou artritídou (percento pacientov)**

| Odpoveď   | PsA štúdia I       |                       | PsA štúdia II     |                      |
|-----------|--------------------|-----------------------|-------------------|----------------------|
|           | Placebo<br>N = 162 | Adalimumab<br>N = 151 | Placebo<br>N = 49 | Adalimumab<br>N = 51 |
| ACR 20    |                    |                       |                   |                      |
| Týždeň 12 | 14 %               | 58 %***               | 16 %              | 39 %*                |
| Týždeň 24 | 15 %               | 57 %***               | N/A               | N/A                  |
| ACR 50    |                    |                       |                   |                      |
| Týždeň 12 | 4 %                | 36 %***               | 2 %               | 25 %***              |
| Týždeň 24 | 6 %                | 39 %***               | N/A               | N/A                  |
| ACR 70    |                    |                       |                   |                      |
| Týždeň 12 | 1 %                | 20 %***               | 0 %               | 14 %*                |
| Týždeň 24 | 1 %                | 23 %***               | N/A               | N/A                  |

\*\*\*p < 0,001 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom

\*p < 0,05 pre všetky porovnania medzi adalimumabom a placebom

N/A nevzťahuje sa

ACR odpovede v PsA štúdii I boli podobné pri súbežnom podávaní metotrexátu aj bez neho. V otvorenej rozšírenej štúdii pretrvávali odpovede ACR až 136 týždňov.

V štúdiách so psoriatickou artritídou boli hodnotené rádiografické zmeny. Röntgenové snímky rúk, zápästí a nôh sa urobili na začiatku a v týždni 24 počas dvojito zaslepenej fázy, keď sa pacientom podával adalimumab alebo placebo, a v týždni 48, keď sa všetkým pacientom v otvorenej fáze podával adalimumab. Použilo sa modifikované celkové Sharpovo skóre (modified Total Sharp Score, mTSS), ktoré hodnotí aj distálne interfalangeálne kĺby (t. j. nie je identické s TSS používaným pre reumatoidnú artritídu).

V porovnaní s liečbou placebom znížila liečba adalimumabom rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov, keď sa to hodnotilo zmenou medzi východiskovými hodnotami mTSS (priemer  $\pm$ SD) a hodnotami  $0,8 \pm 2,5$  v skupine s placebom (v týždni 24) v porovnaní s hodnotami  $0,0 \pm 1,9$ ; (p < 0,001) v skupine s adalimumabom (v týždni 48).

Z pacientov liečených adalimumabom, ktorí boli bez rádiografickej progresie od východiskového stavu po týždeň 48 (n = 102), 84 % nepreukázalo žiadnu rádiografickú progresiu počas 144 týždňov liečby. Hodnotenie pomocou HAQ a Stručného formulára prieskumu zdravia (SF 36) preukázalo v týždni 24 u pacientov liečených adalimumabom štatisticky významné zlepšenie fyzickej funkcie v porovnaní

s liečbou placebo. Zlepšená fyzická funkcia pokračovala počas otvorenej rozšírenej fázy až do týždňa 136.

### Psoriáza

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu bola študovaná v randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách u dospelých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (postihnutie  $\geq 10$  % BSA a index plochy postihnutia a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area and Severity Index, PASI)  $\geq 12$  alebo  $\geq 10$ ), ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu alebo fotoliečbu. 73 % pacientov zahrnutých do štúdií I a II so psoriázou bolo predtým liečených systémovou liečbou alebo fotoliečbou. Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa študovala aj u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou so súčasnou psoriázou na rukách a/alebo chodidlách, ktorí boli kandidátmi na systémovú liečbu, v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdii (štúdia III so psoriázou).

V štúdii I (REVEAL) so psoriázou bolo počas troch liečebných intervalov hodnotených 1 212 pacientov. V intervale A dostali pacienti placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg a po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky 40 mg každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí dosiahli aspoň odpoveď PASI 75 (skóre zlepšenia PASI aspoň 75 % v porovnaní s počiatočným stavom), pokračovali po 16 týždňoch liečby v intervale B a v otvorenej fáze dostávali 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň. Pacienti, ktorí si aj v týždni 33 udržali odpoveď  $\geq$  PASI 75 a v intervale A boli randomizovaní na aktívnu liečbu, boli v intervale C znovu randomizovaní na podanie 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň alebo placebo počas ďalších 19 týždňov. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 18,9 a skóre celkového hodnotenia lekárom (Physician's Global Assessment, PGA) sa pohybovalo od „stredne ťažkého“ (53 % hodnotených pacientov) po „ťažké“ (41 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

V štúdii II (CHAMPION) so psoriázou sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s metotrexátom a placebo u 271 pacientov. Pacienti dostávali počas 16 týždňov placebo, úvodnú dávku MTX 7,5 mg, ktorá sa potom zvyšovala do 12. týždňa na maximálnu dávku 25 mg, alebo dostali úvodnú dávku adalimumabu 80 mg a potom 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň (po 1. týždni od úvodnej dávky). K dispozícii nie sú údaje porovnávajúce adalimumab a MTX po liečbe trvajúcej viac ako 16 týždňov. Pacientom, ktorým sa podával MTX a ktorí v týždni 8 a/alebo 12 mali odpoveď  $\geq$  PASI 50, sa nepodali ďalšie zvýšené dávky. Vo všetkých liečebných skupinách bolo na začiatku liečby priemerné skóre PASI 19,7 a skóre PGA sa pohybovalo od „mierneho“ (< 1 %) po „stredne ťažké“ (48 %), „ťažké“ (46 %) až „veľmi ťažké“ (6 %).

Pacienti, ktorí sa zúčastnili klinických skúšaní fázy 2 aj fázy 3 zameraných na psoriázu, boli vhodní na zaradenie do otvoreného rozšíreného klinického skúšania s podávaním adalimumabu najmenej ďalších 108 týždňov.

V štúdiách I a II so psoriázou bol primárnym koncovým ukazovateľom pomer pacientov, ktorí v porovnaní so stavom na začiatku liečby dosiahli v týždni 16 odpoveď PASI 75 (pozri tabuľky 11 a 12).

**Tabuľka 11 Štúdia I so psoriázou (REVEAL) – účinnosť v týždni 16**

|                                              | <b>Placebo<br/>N = 398<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg každý<br/>druhý týždeň N = 814<br/>n (%)</b> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b><math>\geq</math> PASI 75<sup>a</sup></b> | 26 (6,5)                             | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                          |
| <b>PASI 100</b>                              | 3 (0,8)                              | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                          |
| <b>PGA:<br/>čisté/minimálne</b>              | 17 (4,3)                             | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                          |

<sup>a</sup> percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, bolo vypočítané ako priemerná hodnota

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ ; adalimumab verus placebo

**Tabuľka 12 Štúdia II so psoriázou (CHAMPION) – účinnosť v týždni 16**

|                                       | <b>Placebo</b><br>N = 53<br>n (%) | <b>MTX</b><br>N = 110<br>n (%) | <b>Adalimumab 40 mg</b><br><b>každý druhý týždeň</b><br>N = 108<br>n (%) |
|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75</b>                      | 10 (18,9)                         | 39 (35,5)                      | 86 (79,6) <sup>a,b</sup>                                                 |
| <b>PASI 100</b>                       | 1 (1,9)                           | 8 (7,3)                        | 18 (16,7) <sup>c,d</sup>                                                 |
| <b>PGA:</b><br><b>čisté/minimálne</b> | 6 (11,3)                          | 33 (30,0)                      | 79 (73,1) <sup>a,b</sup>                                                 |

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab verzus placebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab verzus metotrexát

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab verzus placebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab verzus metotrexát

V štúdiu I so psoriázou u pacientov, ktorí mali odpoveď PASI 75 a v týždni 33 boli znovu randomizovaní na placebo, stratilo adekvátnu odpoveď 28 % v porovnaní s 5 %, ktorým sa ďalej podával adalimumab, p < 0,001 (skóre PASI po týždni 33 a v týždni 52 alebo pred ním vyústilo do odpovede < PASI 50 v porovnaní s počiatočným stavom s minimálne 6-bodovým zvýšením skóre PASI v porovnaní s týždňom 33). Z pacientov, ktorí po opätovnej randomizácii na placebo stratili schopnosť adekvátne odpovedať a ktorí boli potom zaradení do otvorenej rozšírenej štúdie, 38 % (25/66) znova získalo odpoveď PASI 75 po 12 týždňoch liečby a 55 % (36/66) po 24 týždňoch liečby.

Celkovo 233 pacientov, ktorí dosiahli skóre PASI 75 v 16. a 33. týždni, dostávalo kontinuálnu liečbu adalimumabom v trvaní 52 týždňov v štúdiu I so psoriázou a v liečbe adalimumabom pokračovalo v otvorenom rozšírenom skúšaní. Po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) dosiahlo skóre PASI 75 74,7 % týchto pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 59,0 % pacientov. V analýze sa všetci pacienti vylúčení zo skúšania kvôli nežiaducim udalostiam alebo nedostatočnej účinnosti a tí, ktorým sa zvýšila dávka, považovali za pacientov bez odpovede, a po ďalších 108 týždňoch otvorenej liečby (v celkovom trvaní 160 týždňov) skóre PASI 75 dosiahlo 69,6 % pacientov a skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke 55,7 %.

V otvorenom rozšírenom skúšaní sa hodnotilo pri vysadení liečby a pri pokračovaní v liečbe celkovo 347 pacientov so stálou odpoveďou na liečbu. V období vysadenia liečby sa príznaky psoriázy časom vrátili, s mediánom času po relaps (pokles skóre PGA na „stredne ťažká psoriáza“ alebo horšie skóre) približne 5 mesiacov. Žiadny z týchto pacientov nezaznamenal zhoršenie po náhlom vysadení liečby. Celkovo 76,5 % (218/285) pacientov, ktorí sa zúčastnili pokračujúcej liečby, malo po 16 týždňoch pokračujúcej liečby skóre PGA zodpovedajúce čistej pokožke alebo minimálne postihnutej pokožke bez ohľadu na to, či u nich počas vysadenia liečby došlo k relapsu (k relapsu došlo u 69,1 % [123/178] pacientov a bez relapsu bolo 88,8 % [95/107] pacientov). Profil bezpečnosti počas pokračujúcej liečby bol podobný ako pred vysadením.

Pri hodnotení indexu DLQI (Dermatology Life Quality Index, Dermatologický index kvality života) sa preukázali významné zlepšenia v týždni 16 v porovnaní so stavom na začiatku liečby a s placebom (štúdie I a II) a MTX (štúdia II). Zlepšenia vo fyzickej a mentálnej zložke súhrnných skóre SF-36 v porovnaní s placebom v štúdiu I boli tiež významné.

V otvorenej rozšírenej štúdiu u pacientov, ktorých dávka bola kvôli odpovedi PASI pod 50 % stupňovaná zo 40 mg každý druhý týždeň na 40 mg týždenne, dosiahlo v 12. týždni 26,4 % (92/349) a v 24. týždni 37,8 % (132/349) pacientov odpoveď PASI 75.

Štúdia III so psoriázou (REACH) porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 72 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriázou na rukách a/alebo chodidlách. Pacienti dostali úvodnú dávku 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 16 týždňov. V týždni 16 dosiahol PGA „čisté“ alebo „takmer čisté“ pre ruky a/alebo



chodidlá štatisticky signifikantne vyšší podiel pacientov, ktorí dostávali adalimumab, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (30,6 % verzus 4,3 %, v uvedenom poradí [ $P = 0,014$ ]).

Štúdia IV so psoriázou porovnávala účinnosť a bezpečnosť adalimumabu v porovnaní s placebom u 217 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou nechťov. Pacientom bola podaná úvodná dávka 80 mg adalimumabu, po ktorej nasledovala 40 mg dávka každý druhý týždeň (počínajúc prvým týždňom po úvodnej dávke) alebo placebo po dobu 26 týždňov, po ktorých nasledovala liečba adalimumabom v otvorenej fáze štúdie v trvaní ďalších 26 týždňov. Hodnotenie závažnosti psoriázy nechťov zahŕňalo Modifikovaný index závažnosti psoriázy nechťov (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)), Celkové hodnotenie psoriázy nechťov na rukách lekárom (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F)) a Index závažnosti psoriázy nechťov (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)) (pozri tabuľku 13). Adalimumab preukázal liečebný prínos u pacientov so psoriázou nechťov s rôznym rozsahom postihnutia kože ( $BSA \geq 10\%$  (60 % pacientov) a  $BSA < 10\%$  a  $\geq 5\%$  (40 % pacientov)).

**Tabuľka 13 Účinnosť liečby v štúdii IV so psoriázou v týždni 16, 26 a 52**

| Koncový ukazovateľ                                                             | 16. týždeň<br>Placebom<br>kontrolovaná štúdia |                                    | 26. týždeň<br>Placebom kontrolovaná<br>štúdia |                                    | 52. týždeň<br>Otvorená fáza<br>liečby |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                                                | Placebo<br>N = 108                            | Adalimumab<br>40 mg eow<br>N = 109 | Placebo<br>N = 108                            | Adalimumab<br>40 mg eow<br>N = 109 | Adalimumab<br>40 mg eow<br>N = 80     |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                                           | 2,9                                           | 26,0 <sup>a</sup>                  | 3,4                                           | 46,6 <sup>a</sup>                  | 65,0                                  |
| PGA-F čisté/minimálne<br>a $\geq 2$ stupne zlepšenia (%)                       | 2,9                                           | 29,7 <sup>a</sup>                  | 6,9                                           | 48,9 <sup>a</sup>                  | 61,3                                  |
| Percentuálna zmena<br>v celkovom indexe NAPSI<br>(%)                           | -7,8                                          | -44,2 <sup>a</sup>                 | -11,5                                         | -56,2 <sup>a</sup>                 | -72,2                                 |
| <sup>a</sup> $p < 0,001$ , adalimumab verzus placebo; eow = každý druhý týždeň |                                               |                                    |                                               |                                    |                                       |

Pacienti liečení adalimumabom preukázali v 26. týždni štatisticky významné zlepšenie DLQI (Dermatology Life Quality Index) v porovnaní s placebom.

#### *Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov*

Účinnosť adalimumabu bola hodnotená v randomizovanej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej 114 pediatrických pacientov vo veku od 4 rokov s ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou (definovanou hodnotami  $PGA \geq 4$  alebo postihnutím  $> 20\%$  BSA alebo postihnutím  $> 10\%$  BSA s veľmi hrubými léziami alebo  $PASI \geq 20$  alebo  $\geq 10$  s klinicky relevantným postihnutím tváre, pohlavných orgánov alebo rúk/nôh), ktorí boli nedostatočne kontrolovaní lokálnou liečbou a helioterapiou alebo fototerapiou.

Pacienti dostávali adalimumab 0,8 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 40 mg); 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (maximálne 20 mg) alebo metotrexát 0,1 – 0,4 mg/kg jedenkrát týždenne (maximálne 25 mg). V týždni 16 malo viac pacientov randomizovaných do skupiny liečenej adalimumabom 0,8 mg/kg pozitívnu reakciu, pokiaľ ide o účinnosť (napr. PASI 75), v porovnaní s pacientmi, ktorí boli randomizovaní do skupiny liečenej 0,4 mg/kg každý druhý týždeň (eow) alebo MTX.

**Tabuľka 14 Výsledky účinnosti liečby ložiskovej psoriázy u pediatrických pacientov v týždni 16**

|                                   | <b>MTX<sup>a</sup></b><br><b>N = 37</b> | <b>Adalimumab 0,8 mg/kg eow</b><br><b>N = 38</b> |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>              | 12 (32,4 %)                             | 22 (57,9 %)                                      |
| PGA: čisté/minimálne <sup>c</sup> | 15 (40,5 %)                             | 23 (60,5 %)                                      |

<sup>a</sup> MTX = metotrexát

<sup>b</sup> P = 0,027; adalimumab 0,8 mg/kg verus MTX

<sup>c</sup> P = 0,083; adalimumab 0,8 mg/kg verus MTX

Pacienti, ktorí dosiahli PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne, boli vysadení z liečby po dobu najviac 36 týždňov a sledovaní z hľadiska straty kontroly nad ochorením (t. j. zhoršenie PGA aspoň o 2 stupne). Pacienti boli potom znova liečení adalimumabom 0,8 mg/kg každý druhý týždeň počas ďalších 16 týždňov a miera odpovede pozorovaná pri opakovanej liečbe bola podobná ako v predchádzajúcom dvojito zaslepenom období: PASI 75 odpoveď 78,9 % (15 z 19 subjektov) a PGA čisté alebo minimálne 52,6 % (10 z 19 subjektov).

V otvorenom období štúdie boli odpovede PASI 75 a PGA čisté alebo minimálne zachované až počas ďalších 52 týždňov bez nových bezpečnostných zistení.

#### *Hidradenitis suppurativa*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu boli hodnotené v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách a v otvorenej predĺženej štúdiu u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou hidradenitis suppurativa (HS), ktorí netolerovali, mali kontraindikáciu alebo nedostatočnú odpoveď na aspoň 3-mesačnú skúšobnú systémovú antibiotickú terapiu. Pacienti v HS-I a HS-II mali štádium ochorenia II alebo III podľa Hurleyho a mali aspoň 3 abscesy alebo zápalové uzlíky.

V štúdiu HS-I (PIONEER I) bolo hodnotených 307 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0; 80 mg v 2. týždni a 40 mg jedenkrát za týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. Súčasné používanie antibiotík v priebehu štúdie nebolo dovolené. Po 12. týždni liečby pacienti, ktorí dostávali adalimumab vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (adalimumab 40 mg jedenkrát za týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B adalimumab 40 mg jedenkrát za týždeň.

V štúdiu HS-II (PIONEER II) bolo hodnotených 326 pacientov počas 2 liečebných fáz. Vo fáze A dostávali pacienti placebo alebo adalimumab v počiatočnej dávke 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni a 40 mg jedenkrát za týždeň počínajúc 4. týždňom a končiac 11. týždňom. 19,3 % pacientov pokračovalo v priebehu štúdie v základnej perorálnej liečbe antibiotikami. Po 12. týždňoch liečby pacienti, ktorí dostávali adalimumab vo fáze A, boli znova randomizovaní vo fáze B do 1 z 3 liečebných skupín (adalimumab 40 mg jedenkrát za týždeň, adalimumab 40 mg každý druhý týždeň alebo placebo od 12. týždňa do 35. týždňa). Pacienti, ktorí boli randomizovaní vo fáze A do skupiny s placebom, dostávali vo fáze B placebo.

Pacienti, ktorí sa zúčastnili štúdií HS-I a HS-II, boli vhodní na zaradenie do otvorenej predĺženej štúdie, v ktorej sa adalimumab 40 mg podával jedenkrát za týždeň. Priemerná expozícia v celej populácii s adalimumabom bola 762 dní. Počas všetkých 3 štúdií pacienti používali lokálny antiseptický prípravok na každodenné umývanie.

#### Klinická odpoveď

Zníženie zápalových lézií a prevencia zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl boli hodnotené pomocou klinickej odpovede pri hidradenitis suppurativa (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response-

HiSCR, najmenej 50 % zníženie celkového počtu abscesov a zápalových uzlíkov bez nárastu počtu abscesov a bez nárastu počtu vytekajúcich fistúl v porovnaní s východiskovým stavom). Zníženie bolesti kože súvisiacej s HS bolo hodnotené pomocou číselnej hodnotiacej stupnice u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s počiatočným východiskovým skóre 3 alebo viac na 11-bodovej stupnici.

V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom dosiahol HiSCR. V 12. týždni významne vyšší podiel pacientov v štúdiu HS-II dosiahol klinicky relevantné zníženie bolesti kože súvisiacej s HS (pozri tabuľku 15). U pacientov liečených adalimumabom sa významne znížilo riziko vzplanutia ochorenia v priebehu prvých 12 týždňov liečby.

**Tabuľka 15 Výsledky hodnotenia účinnosti po 12 týždňoch, štúdie HS I a II**

|                                                                    | Štúdia HS I            |                           | Štúdia HS II           |                           |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
|                                                                    | Placebo                | Adalimumab 40 mg týždenné | Placebo                | Adalimumab 40 mg týždenné |
| Klinická odpoveď pri hidradenitis suppurativa (HiSCR) <sup>a</sup> | N = 154<br>40 (26,0 %) | N = 153<br>64 (41,8 %)*   | N = 163<br>45 (27,6 %) | N = 163<br>96 (58,9 %)**  |
| ≥ 30 % zníženie bolesti kože <sup>b</sup>                          | N = 109<br>27 (24,8 %) | N = 122<br>34 (27,9 %)    | N = 111<br>23 (20,7 %) | N = 105<br>48 (45,7 %)**  |

\* < 0,05, \*\*P < 0,001, adalimumab verzus placebo

<sup>a</sup> U všetkých randomizovaných pacientov

<sup>b</sup> U pacientov s východiskovou hodnotou bolesti kože súvisiacej s HS ≥ 3, založené na číselnej hodnotiacej stupnici 0 – 10; 0 = žiadna bolesť kože, 10 = najhoršia bolesť kože, akú si dokážete predstaviť.

Liečba adalimumabom 40 mg každý týždeň výrazne znížila riziko zhoršenia abscesov a vytekajúcich fistúl. V prvých 12 týždňoch štúdií HS-I a HS-II približne dvakrát vyšší podiel pacientov v skupine s placebom v porovnaní s tými, ktorí boli v skupine liečenej adalimumabom, zaznamenal zhoršenie abscesov (23,0 % verzus 11,4 %) a vytekajúcich fistúl (30,0 % verzus 13,9 %).

Výraznejšie zlepšenie v 12. týždni oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom bolo preukázané v kvalite života súvisiacej so zdravím kože, ktorá bola meraná Dermatologickým indexom kvality života (Dermatology Life Quality Index - DLQI; štúdie HS-I a HS-II), v celkovej spokojnosti pacienta s medikamentóznou liečbou, ktorá bola meraná Dotazníkom na zisťovanie spokojnosti s liečbou – medikamentózna liečba (Treatment Satisfaction Questionnaire-medication, TSQM; štúdie HS-I a HS-II), a vo fyzickom zdraví, ktoré bolo merané pomocou skóre súhrnnej hodnoty fyzických komponentov SF-36 (štúdia HS-I).

Spomedzi pacientov, u ktorých bola v 12. týždni zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg jedenkrát za týždeň, bola hodnota HiSCR v 36. týždni vyššia u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom jedenkrát za týždeň, ako u pacientov, u ktorých bola frekvencia dávkovania zredukovaná na každý druhý týždeň alebo u ktorých bola liečba vysadená (pozri tabuľku 16).

**Tabuľka 16 Podiel pacientov<sup>a</sup>, ktorí dosiahli HiSCR<sup>b</sup> v 24. a 36. týždni po zmene liečby adalimumabom jedenkrát za týždeň v 12. týždni**

|            | <b>Placebo (liečba vysadená)<br/>N = 73</b> | <b>Adalimumab<br/>40 mg každý<br/>druhý týždeň<br/>N = 70</b> | <b>Adalimumab<br/>40 mg jedenkrát za týždeň<br/>N = 70</b> |
|------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 24. týždeň | 24 (32,9 %)                                 | 36 (51,4 %)                                                   | 40 (57,1 %)                                                |
| 36. týždeň | 22 (30,1 %)                                 | 28 (40,0 %)                                                   | 39 (55,7 %)                                                |

<sup>a</sup> Pacienti, u ktorých bola po 12 týždňoch liečby zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď na adalimumab 40 mg jedenkrát za týždeň.

<sup>b</sup> Pacienti spĺňajúci kritériá protokolu týkajúce sa straty odpovede alebo žiadneho zlepšenia boli požiadaní, aby ukončili účasť na štúdiách a boli počítaní medzi pacientov bez odpovede.

U pacientov, u ktorých bola zaznamenaná aspoň čiastočná odpoveď v 12. týždni a ktorí dostávali aj naďalej týždennú liečbu adalimumabom, bola hodnota HiSCR v 48. týždni 68,3 % a v 96. týždni 65,1 %. Pri dlhodobejšej týždennej liečbe adalimumabom 40 mg v trvaní 96 týždňov neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

U pacientov, ktorým bola liečba adalimumabom vysadená v 12. týždni v štúdiách HS-I a HS-II, sa hodnota HiSCR 12 týždňov po opätovnom zavedení adalimumabu 40 mg jedenkrát za týždeň vrátila na úrovne podobné tým, ktoré boli pozorované pred vysadením (56,0 %).

#### *Crohnova choroba*

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotila u viac ako 1 500 pacientov s miernou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (index aktivity Crohnovej choroby (Crohn's Disease Activity Index, CDAI)  $\geq 220$  a  $\leq 450$ ) v randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. Boli povolené súbežné stabilné dávky aminosalicylátov, kortikosteroidov a/alebo imunomodulačných liekov a 80 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jedného z týchto liekov.

Indukcia klinickej remisie (definovaná ako CDAI < 150) sa hodnotila v dvoch štúdiách, CD štúdiu I (CLASSIC I) a v CD štúdiu II (GAIN). V CD štúdiu I boli 299 pacienti bez predchádzajúcej liečby antagonistami TNF randomizovaní do jednej zo štyroch liečebných skupín; placebo v týždňoch 0 a 2, 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v týždni 2, 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2, 40 mg v týždni 0 a 20 mg v týždni 2. V CD štúdiu II bolo 325 pacientov, ktorí stratili schopnosť odpovedať alebo mali neznášanlivosť infliximabu, randomizovaných tak, že dostávali buď 160 mg adalimumabu v týždni 0 a 80 mg v týždni 2, alebo placebo v týždňoch 0 a 2. Primárne na liečbu neodpovedajúci pacienti boli zo štúdií vylúčení, a preto neboli ďalej hodnotení.

Pretrvávanie klinickej remisie sa hodnotilo v CD štúdiu III (CHARM). V otvorenej fáze CD štúdie III dostalo 854 pacientov 80 mg v týždni 0 a 40 mg v týždni 2. V týždni 4 boli pacienti v štúdiu s celkovým trvaním 56 týždňov randomizovaní do skupín so 40 mg každý druhý týždeň, 40 mg každý týždeň alebo placebo. Pacienti s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 (pokles v CDAI  $\geq 70$ ) boli stratifikovaní a analyzovaní oddelene od tých, ktorí boli do týždňa 4 bez klinickej odpovede. Znižovanie kortikosteroidov bolo povolené po týždni 8.

Indukcia remisie a percentuálny podiel odpovedí v CD štúdiu I a CD štúdiu II sú uvedené v tabuľke 17.

**Tabuľka 17 Indukcia klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)**

|                           | CD štúdia I: Pacienti doteraz neliečení infliximabom |                                  |                                   | CD štúdia II: Pacienti s predchádzajúcou liečbou infliximabom |                                    |
|---------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|                           | Placebo<br>N = 74                                    | Adalimumab<br>80/40 mg<br>N = 75 | Adalimumab<br>160/80 mg<br>N = 76 | Placebo<br>N = 166                                            | Adalimumab<br>160/80 mg<br>N = 159 |
| Týždeň 4                  |                                                      |                                  |                                   |                                                               |                                    |
| Klinická remisia          | 12 %                                                 | 24 %                             | 36 %*                             | 7 %                                                           | 21 %*                              |
| Klinická odpoveď (CR-100) | 24 %                                                 | 37 %                             | 49 %**                            | 25 %                                                          | 38 %**                             |

Všetky hodnoty p sú párové porovnania adalimumab verus placebo

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

V oboch úvodných dávkovacích režimoch, 160/80 mg a 80/40 mg, sa do týždňa 8 pozorovali podobné počty remisii a nežiaduce účinky boli častejšie pozorované v skupine so 160/80 mg.

V CD štúdii III malo 58 % (499/854) pacientov v týždni 4 klinickú odpoveď a boli hodnotení v primárnej analýze. Z tých s klinickou odpoveďou na liečbu v týždni 4 bolo 48 % predtým vystavených liečbe iným antagonistom TNF. Doba trvania remisie a počty pacientov s odpoveďou na liečbu sú uvedené v tabuľke 18. Výsledky klinickej remisie zostali pomerne nemenné bez ohľadu na predchádzajúcu expozíciu antagonistovi TNF.

Počet hospitalizácií a chirurgických zákrokov súvisiacich s ochorením bol v 56. týždni štatisticky signifikantne znížený pri používaní adalimumabu v porovnaní s placebom.

**Tabuľka 18 Pretrvávajúce klinickej remisie a odpovede (percento pacientov)**

|                                                                | Placebo        | Adalimumab<br>40 mg každý druhý<br>týždeň | Adalimumab<br>40 mg každý<br>týždeň |
|----------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Týždeň 26</b>                                               | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                            | <b>N = 157</b>                      |
| Klinická remisia                                               | 17 %           | 40 %*                                     | 47 %*                               |
| Klinická odpoveď (CR-100)                                      | 27 %           | 52 %*                                     | 52 %*                               |
| Pacienti v remisii bez steroidov počas > = 90 dní <sup>a</sup> | 3 % (2/66)     | 19 % (11/58) **                           | 15 % (11/74) **                     |
| <b>Týždeň 56</b>                                               | <b>N = 170</b> | <b>N = 172</b>                            | <b>N = 157</b>                      |
| Klinická remisia                                               | 12 %           | 36 %*                                     | 41 %*                               |
| Klinická odpoveď (CR-100)                                      | 17 %           | 41 %*                                     | 48 %*                               |
| Pacienti v remisii bez steroidov počas > = 90 dní <sup>a</sup> | 5 % (3/66)     | 29 % (17/58) *                            | 20 % (15/74) **                     |

\* p < 0,001 pre adalimumab verus placebo, porovnania párových hodnôt

\*\* p < 0,02 pre adalimumab verus placebo, porovnania párových hodnôt

<sup>a</sup> Z tých, ktorí užívali kortikosteroidy na začiatku liečby

Z pacientov, ktorí boli v týždni 4 bez odpovede, do týždňa 12 odpovedalo 43 % pacientov liečených adalimumabom v porovnaní s 30 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. Tieto výsledky naznačujú, že niektorí pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu do týždňa 4, majú prínos z pokračujúcej udržiavacej

liečby do týždňa 12. Liečba, pokračujúca po 12. týždni, nevedla k signifikantne vyššiemu počtu odpovedí (pozri časť 4.2).

117 z 276 pacientov zo štúdie CD I a 272 zo 777 pacientov zo štúdií CD II a III bolo sledovaných počas otvorenej liečby adalimumabom minimálne 3 roky. 88 pacientov z CD I a 189 pacientov z CD II a III pokračovalo v liečbe až do klinickej remisie. Klinická odpoveď (CR-100) sa udržala u 102 pacientov z CD I a 233 pacientov z CD II a III.

#### Kvalita života

V CD štúdií I a CD štúdií II sa v týždni 4 dosiahlo štatisticky signifikantné zlepšenie celkového skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) u pacientov randomizovaných do skupín adalimumab 80/40 mg a adalimumab 160/80 mg v porovnaní s placebom a v týždňoch 26 a 56 sa pozorovalo v CD štúdií III vo všetkých skupinách liečených adalimumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

#### *Crohnova choroba u detí*

Adalimumab sa hodnotil v multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní zameranom na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti úvodnej a udržiavacej liečby dávkami závislými od telesnej hmotnosti (< 40 kg alebo ≥ 40 kg) u 192 pediatrických jedincov vo veku od 6 do 17 rokov (vrátane) s mierne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CD), definovanou indexom aktivity Crohnovej choroby u detí (PCDAI) so skóre > 30. U týchto jedincov musela zlyhať konvenčná liečba CD (vrátane kortikosteroidov a/alebo imunomodulátorov). Jedinci mohli tiež predtým stratiť odpoveď na infliximab alebo ho netolerovať.

Všetci jedinci dostávali v otvorenej fáze úvodnú liečbu dávkou založenou na ich východiskovej telesnej hmotnosti: 160 mg v týždni 0 a 80 mg v týždni 2 jedinci ≥ 40 kg, prípadne 80 mg a 40 mg, jedinci < 40 kg.

V týždni 4 boli jedinci randomizovaní 1 : 1 na základe ich telesnej hmotnosti v tom čase buď na dávkovací režim s nízkou dávkou, alebo štandardnou udržiavacou dávkou, ako je uvedené v tabuľke 19.

**Tabuľka 19 Udržiavací režim**

| Hmotnosť pacienta | Nízka dávka              | Štandardná dávka         |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| < 40 kg           | 10 mg každý druhý týždeň | 20 mg každý druhý týždeň |
| ≥ 40 kg           | 20 mg každý druhý týždeň | 40 mg každý druhý týždeň |

#### Výsledky účinnosti

Primárny koncový ukazovateľ v štúdií bola klinická remisia v týždni 26, definovaná ako skóre PCDAI ≤ 10.

Klinická remisia a klinická odpoveď na liečbu (definovaná ako zníženie skóre PCDAI najmenej o 15 bodov v porovnaní s východiskovou hodnotou) sú uvedené v tabuľke 20. Percentá vysadenia kortikosteroidov alebo imunomodulátorov sú uvedené v tabuľke 21.

**Tabuľka 20 Pediatrická CD štúdia Klinická remisia PCDAI a odpoveď**

|                  | Štandardná dávka<br>40/20 mg každý<br>druhý týždeň N = 93 | Nízka dávka 20/10 mg<br>každý druhý týždeň<br>N = 95 | Hodnota p* |
|------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------|
| <b>Týždeň 26</b> |                                                           |                                                      |            |
| Klinická remisia | 38,7 %                                                    | 28,4 %                                               | 0,075      |
| Klinická odpoveď | 59,1 %                                                    | 48,4 %                                               | 0,073      |
| <b>Týždeň 52</b> |                                                           |                                                      |            |
| Klinická remisia | 33,3 %                                                    | 23,2 %                                               | 0,100      |
| Klinická odpoveď | 41,9 %                                                    | 28,4 %                                               | 0,038      |

\* porovnanie hodnoty p štandardná dávka verus nízka dávka

**Tabuľka 21 Pediatrická CD štúdiu Vysadenie kortikosteroidov alebo imunomodulátorov a remisia fistúl**

|                                               | Štandardná dávka<br>40/20 mg každý<br>druhý týždeň | Nízka dávka 20/10 mg<br>každý druhý týždeň | Hodnota p <sup>1</sup> |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|
| <b>Vysadenie kortikosteroidov</b>             | <b>N = 33</b>                                      | <b>N = 38</b>                              |                        |
| Týždeň 26                                     | 84,8 %                                             | 65,8 %                                     | 0,066                  |
| Týždeň 52                                     | 69,7 %                                             | 60,5 %                                     | 0,420                  |
| <b>Vysadenie imunomodulátorov<sup>2</sup></b> | <b>N = 60</b>                                      | <b>N = 57</b>                              |                        |
| Týždeň 52                                     | 30,0 %                                             | 29,8 %                                     | 0,983                  |
| <b>Remisia fistúl<sup>3</sup></b>             | <b>N = 15</b>                                      | <b>N = 21</b>                              |                        |
| Týždeň 26                                     | 46,7 %                                             | 38,1 %                                     | 0,608                  |
| Týždeň 52                                     | 40,0 %                                             | 23,8 %                                     | 0,303                  |

<sup>1</sup> porovnanie hodnoty p štandardná dávka verus nízka dávka

<sup>2</sup> imunosupresívna liečba mohla byť zastavená len v týždni 26 alebo neskôr na základe uváženia skúšajúceho lekára o tom, či jedinec spĺňa kritéria klinickej odpovede

<sup>3</sup> definované ako uzavretie všetkých fistúl, ktoré secernovali na začiatku liečby, prinajmenšom pri 2 po sebe nasledujúcich návštevách po východiskovej návšteve

Štatisticky významné zvýšenia (zlepšenie) indexu telesnej hmotnosti a rýchlosti rastu z východiskového stavu do týždňa 26 a 52 boli pozorované u oboch liečebných skupín.

Štatisticky a klinicky významné zlepšenia v porovnaní s východiskovým stavom boli pozorované v oboch liečebných skupín aj pre parametre kvality života (vrátane IMPACT III).

Sto pediatrických pacientov (n = 100) zo štúdie s Crohnovou chorobou pokračovalo v otvorenej dlhodobej predĺženej štúdii. Po 5 rokoch liečby adalimumabom pretrvala klinická remisia u 74,0 % (37/50) z 50 pacientov, ktorí zotrvali v štúdii, a u 92,0 % (46/50) pacientov pretrvala klinická odpoveď podľa PCDAI.

#### Ulcerózna kolitída

Bezpečnosť a účinnosť viacnásobného podania adalimumabu sa hodnotili u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12 vrátane endoskopického podskóre 2 až 3) v randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách.

V štúdii UC-I bolo zaradených 390 pacientov v minulosti neliečených antagonistami TNF, ktorí boli randomizovaní do skupín, v ktorých im bolo podávané buď placebo v týždni 0 a 2 a 160 mg adalimumabu v týždni 0 a následne 80 mg v týždni 2, alebo 80 mg adalimumabu v týždni 0 a následne

40 mg v týždni 2. Po týždni 2 dostávali pacienti v oboch ramenách s adalimumabom dávku 40 mg každý druhý týždeň. Klinická remisia (definovaná ako Mayo skóre  $\leq 2$  bez podskóre  $> 1$ ) sa hodnotila v týždni 8.

V štúdií UC-II dostávalo 248 pacientov dávku 160 mg adalimumabu v týždni 0, 80 mg v týždni 2 a následne 40 mg každý druhý týždeň a 246 pacientov dostávalo placebo. U klinických výsledkov sa hodnotila indukcia remisie v týždni 8 a udržanie remisie v týždni 52.

Pacienti, u ktorých sa liečba začala dávkou 160/80 mg adalimumabu, dosiahli klinickú remisiu v týždni 8 v signifikantne vyššom percente v porovnaní s placebom v štúdií UC-I (18 % verzus 9 %,  $p = 0,031$ ) a v štúdií UC-II (17 % verzus 9 %,  $p = 0,019$ ). U 21 zo 41 subjektov (51 %), ktorým sa v štúdií UC-II podával adalimumab a ktorí dosiahli remisiu v týždni 8, bola dosiahnutá remisia aj v týždni 52.

Výsledky z celej populácie štúdie UC-II sú zobrazené v tabuľke 22.

**Tabuľka 22 Odpoveď, remisia a hojenie sliznice v štúdií UC-II (percento pacientov)**

|                                                        | Placebo          | Adalimumab 40 mg<br>každý druhý týždeň |
|--------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------|
| <b>Týždeň 52</b>                                       | <b>N = 246</b>   | <b>N = 248</b>                         |
| Klinická odpoveď                                       | 18 %             | 30 %*                                  |
| Klinická remisia                                       | 9 %              | 17 %*                                  |
| Hojenie sliznice                                       | 15 %             | 25 %*                                  |
| Remisia bez steroidov<br>po $\geq 90$ dní <sup>a</sup> | 6 %<br>(N = 140) | 13 %*<br>(N = 150)                     |
| <b>Týždeň 8 a 52</b>                                   |                  |                                        |
| Udržanie odpovede                                      | 12 %             | 24 %**                                 |
| Udržanie remisie                                       | 4 %              | 8 %*                                   |
| Udržanie hojenia sliznice                              | 11 %             | 19 %*                                  |

Klinická remisia je definovaná ako Mayo skóre  $\leq 2$  bez podskóre  $> 1$ ;

Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie Mayo skóre o  $\geq 3$  body a  $\geq 30$  % v porovnaní s východiskovým stavom plus pokles podskóre rektálneho krvácania [rectal bleeding subscore, RBS]  $\geq 1$  alebo absolútny RBS 0 alebo 1;

\*  $p < 0,05$  párové porovnanie hodnôt pri adalimumabe v porovnaní s placebom

\*\*  $p < 0,001$  párové porovnanie hodnôt pri adalimumabe v porovnaní s placebom

<sup>a</sup> Z tých, ktorí pôvodne dostávali kortikosteroidy

Z tých pacientov, ktorí mali odpoveď v týždni 8, malo v 52. týždni 47 % odozvu, 29 % bolo v remisii, u 41 % sa hojila sliznica a 20 % bolo v remisii bez steroidov počas  $\geq 90$  dní.

Približne u 40 % pacientov v štúdií UC-II zlyhala predtým liečba antagonistom TNF infliximabom. Účinnosť adalimumabu u týchto pacientov bola znížená v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli liečení antagonistom TNF. Medzi pacientmi, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba antagonistom TNF, dosiahli v týždni 52 remisiu 3 % pacientov na placebe a 10 % pacientov na adalimumabe.

Pacienti zo štúdie UC-I a UC-II mali možnosť prejsť do otvorenej dlohodobej rozšírenej štúdie (UC-III). Po 3 rokoch liečby adalimumabom 75 % pacientov (301/402) zotrvalo v klinickej remisii podľa parciálneho Mayo skóre.

#### Frekvencia hospitalizácií

Počas 52-týždňového sledovania v štúdiách UC-I a UC-II sa v ramene s adalimumabom pozorovala nižšia frekvencia hospitalizácií z akejkoľvek príčiny a hospitalizácií súvisiacich s UC v porovnaní s ramenom s placebom. Počet hospitalizácií z akejkoľvek príčiny v skupine liečenej adalimumabom bol 0,18 pacientoroka v porovnaní s 0,26 pacientoroka v skupine s placebom a zodpovedajúce údaje pre hospitalizácie súvisiace s UC boli 0,12 pacientoroka v porovnaní s 0,22 pacientoroka.



## Kvalita života

V štúdií UC-II viedla liečba adalimumabom k zlepšeniu skóre v dotazníku pre zápalového ochorenia čreva (IBDQ).

## Uveitída

Bezpečnosť a účinnosť adalimumabu sa hodnotili u dospelých pacientov s neinfekčnou intermediárnou a posteriornou uveitídou a panuveitídou v dvoch randomizovaných, dvojito maskovaných, placebom kontrolovaných štúdiách (UV I a II), pričom pacienti s izolovanou anteriornou uveitídou boli vylúčení. Pacienti dostávali placebo alebo adalimumab v úvodnej dávke 80 mg, potom nasledovala dávka 40 mg každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Povolené bolo súčasné podávanie stabilných dávok jedného nebiologického imunosupresíva.

V štúdií UV I sa hodnotilo 217 pacientov s aktívnou uveitídou napriek liečbe kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 60 mg/deň). Na začiatku štúdie dostávali všetci pacienti 2-týždňovú štandardizovanú dávku prednizónu 60 mg/deň, potom nasledoval harmonogram povinného znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 15. týždňa.

V štúdií UV II sa hodnotilo 226 pacientov s neaktívnou uveitídou vyžadujúcich chronickú liečbu kortikosteroidmi (perorálny prednizón v dávke 10 až 35 mg/deň) na začiatku liečby na kontrolu ich ochorenia. Pacienti následne absolvovali povinný harmonogram znižovania dávky s úplným vysadením kortikosteroidov do 19. týždňa.

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bol „čas do zlyhania liečby“. Zlyhanie liečby bolo definované ako viaczožkový výsledok založený na zápalových chorioretinálnych a/alebo zápalových retinálnych vaskulárnych léziách, hodnotení buniek prednej komory (AC), hodnotení zákalu sklovca (VH) a najlepšej korigovanej ostrosti videnia (BCVA).

## Klinická odpoveď

Výsledky oboch štúdií preukázali štatisticky významné zníženie rizika zlyhania liečby u pacientov liečených adalimumabom oproti pacientom, ktorí dostávali placebo (pozri tabuľku 23). V oboch štúdiách sa preukázal skorý a pretrvávajúci účinok adalimumabu na mieru zlyhania liečby v porovnaní s placebom (pozri obrázok 1).

**Tabuľka 23 Čas do zlyhania liečby v štúdiách UV I a UV II**

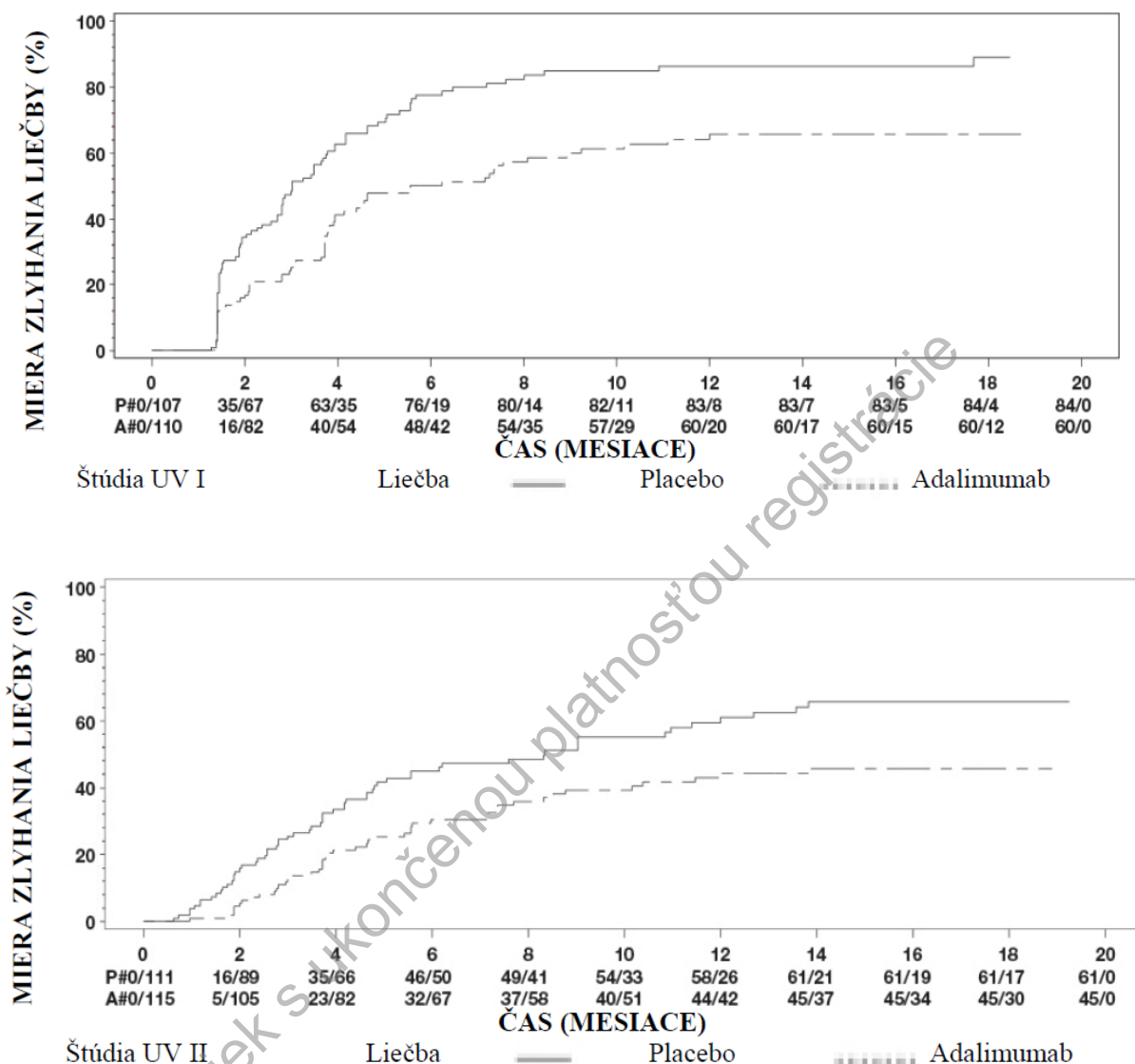
| Analýzy<br>Liečba                                                     | N   | Zlyhanie<br>N (%) | Medián času<br>do<br>zlyhania<br>(mesiace) | HR <sup>a</sup> | IS 95%<br>pre HR <sup>a</sup> | Hodnota<br>P <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------|-----|-------------------|--------------------------------------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------|
| <b>Čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr v štúdií UV I</b>  |     |                   |                                            |                 |                               |                           |
| Primárna analýza (ITT)                                                |     |                   |                                            |                 |                               |                           |
| Placebo                                                               | 107 | 84 (78,5)         | 3,0                                        | --              | --                            | --                        |
| Adalimumab                                                            | 110 | 60 (54,5)         | 5,6                                        | 0,50            | 0,36, 0,70                    | < 0,001                   |
| <b>Čas do zlyhania liečby v 2. týždni alebo neskôr v štúdií UV II</b> |     |                   |                                            |                 |                               |                           |
| Primárna analýza (ITT)                                                |     |                   |                                            |                 |                               |                           |
| Placebo                                                               | 111 | 61 (55,0)         | 8,3                                        | --              | --                            | --                        |
| Adalimumab                                                            | 115 | 45 (39,1)         | NO <sup>c</sup>                            | 0,57            | 0,39; 0,84                    | 0,004                     |

Poznámka: Ako udalosť sa započítavalo zlyhanie liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdiá UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdiá UV II). Prípady ukončenia liečby z iných dôvodov ako zlyhanie liečby sa vyradili v čase ukončenia.

<sup>a</sup> HR adalimumabu oproti placebo z regresného modelu relatívneho rizika s liečbou ako faktorom.

- <sup>b</sup> 2-stranná hodnota  $P$  z logaritmickeho testu poradií.  
<sup>c</sup> NO = nemožno odhadnúť. Udalosť sa vyskytla u menej než polovice rizikových účastníkov.

**Obrázok 1: Kaplanove-Meierove krivky znázorňujúce čas do zlyhania liečby v 6. týždni alebo neskôr (štúdia UV I), alebo v 2. týždni alebo neskôr (štúdia UV II)**



Poznámka: P# = placebo (počet udalostí/počet rizikových účastníkov); A# = Adalimumab (počet udalostí/počet rizikových účastníkov).

V štúdii UV I sa pozorovali štatisticky významné rozdiely v prospech adalimumabu v porovnaní s placebom pre každú zložku zlyhania liečby. V štúdii UV II sa pozorovali štatisticky významné rozdiely len v prípade ostrosti videnia, ale aj ostatné zložky boli číselne v prospech adalimumabu.

Zo 417 pacientov zahrnutých do nekontrolovaného dlhodobého predĺženia štúdií UV I a UV II bolo 46 pacientov považovaných za nevhodných (napr. vyvinuli sa u nich sekundárne komplikácie k diabetickej retinopatii v dôsledku operácie sivého zákalu alebo vitrektómii) a boli vylúčení z primárnej analýzy účinnosti. Z 371 zostávajúcich pacientov 276 hodnotiteľných pacientov dosiahlo 78 týždňov otvorenej liečby adalimumabom. Z pozorovaných údajov vyplýva, že 222 (80,4 %) pacientov bolo v pokojovej fáze (bez aktívnych zápalových lézií, stupeň hodnotenia buniek prednej komory  $\leq 0,5$  +, stupeň hodnotenia zákalu sklovca  $\leq 0,5$  +) so súčasnou dávkou steroidov  $\leq 7,5$  mg denne a 184 (66,7 %) sa nachádzalo v pokojovej fáze bez steroidov. Hodnota BCVA sa v týždni 78 buď zlepšila, alebo udržala (zhoršenie o  $< 5$  písmen) u 88,4 % očí. Spomedzi pacientov, ktorí prerušili

účasť na štúdiu pred týždňom 78, 11 % prerušilo v dôsledku nežiaducich udalostí a 5 % v dôsledku nedostatočnej odpovede na liečbu adalimumabom.

### Kvalita života

V oboch klinických štúdiách sa merali výsledky súvisiace s funkciou videnia hlásené pacientmi s použitím dotazníka NEI VFQ-25. Výsledky adalimumabu boli číselne priaznivejšie pre väčšinu vedľajších skóre so štatisticky významnými priemernými rozdielmi pre celkové videnie, bolesť oka, videnie na blízko, duševné zdravie a celkové skóre v štúdiu UV I a pre celkové videnie a duševné zdravie v štúdiu UV II. Účinky súvisiace s videním neboli číselne priaznivejšie pre adalimumab v prípade farebného videnia v štúdiu UV I a farebného videnia, periférneho videnia a videnia na blízko v štúdiu UV II.

### Imunogenicitá

Počas liečby adalimumabom môžu vzniknúť protilátky proti adalimumabu. Tvorba protilátok proti adalimumabu je spojená so zvýšeným klírensom a zníženou účinnosťou adalimumabu. Nie je zrejmy vzťah medzi prítomnosťou protilátok proti adalimumabu a výskytom nežiaducich účinkov.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s adalimumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe ulceróznej kolitídy a neinfekčnej uveitídy (informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia a distribúcia

Po subkutánnom podaní jednorazovej dávky 40 mg bola absorpcia a distribúcia adalimumabu pomalá. Maximálne sérové koncentrácie sa dosiahli asi 5 dní po podaní. Priemerná absolútna biologická dostupnosť adalimumabu, na základe troch štúdií, bola 64 % po podaní jednorazovej subkutánnej dávky 40 mg. Po jednorazových intravenózných dávkach v rozpätí od 0,25 do 10 mg/kg boli koncentrácie lieku úmerné dávke. Po dávkach 0,5 mg/kg (~ 40 mg) bol klírens v rozsahu od 11 do 15 ml/hodinu, distribučný objem ( $V_{ss}$ ) v rozsahu od 5 do 6 litrov a priemerný polčas terminálnej fázy bol približne dva týždne. Koncentrácie adalimumabu v synoviálnej tekutine, stanovené u niekoľkých pacientov s ťažkou reumatoidnou artritídou, boli v rozsahu od 31 do 96 % sérových koncentrácií.

Po subkutánnom podávaní 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie v rovnovážnom stave približne 5 µg/ml (bez súbežnej liečby metotrexátom) a 8 až 9 µg/ml (pri súbežnej liečbe metotrexátom). Najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave sa zvyšovali približne úmerne s dávkou pri subkutánnom podávaní 20, 40 a 80 mg každý druhý týždeň aj každý týždeň.

Po podávaní dávky 24 mg/m<sup>2</sup> (až do maxima 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pacientom s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí mali 6 až 17 rokov, boli najnižšie priemerné sérové koncentrácie adalimumabu v rovnovážnom stave  $8,8 \pm 6,6$  µg/ml pri adalimumabe bez súbežného metotrexátu a  $11,8 \pm 4,3$  µg/ml so súbežným metotrexátom (hodnoty merané v 24. týždni).

U dospelých pacientov so psoriázou bola priemerná najnižšia rovnovážna koncentrácia 5 µg/ml počas liečby adalimumabom v monoterapii v dávke 40 mg každý druhý týždeň.

Po podávaní dávky 0,8 mg/kg (až do maxima 40 mg) subkutánne každý druhý týždeň pediatrickým pacientom s chronickou ložiskovou psoriázou bola priemerná najnižšia ( $\pm$ SD) sérová koncentrácia adalimumabu v rovnovážnom stave približne  $7,4 \pm 5,8$  µg/ml (79 % CV).

U pacientov s hidradenitis suppurativa sa pri dávke 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovanej dávkou 80 mg v 2. týždni dosiahla počas indukčného obdobia najnižšia hodnota sérových koncentrácií adalimumabu približne od 7 do 8 µg/ml v 2. a 4. týždni. U pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý týždeň, sa pozorovali od 12. do 36. týždňa priemerné minimálne rovnovážne hladiny približne od 8 do 10 µg/ml.

U pacientov s Crohnovou chorobou úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná dávkou 40 mg adalimumabu v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 5,5 µg/ml. Úvodná dávka 160 mg adalimumabu v týždni 0 nasledovaná 80 mg adalimumabu v týždni 2 dosahuje počas indukčného obdobia najnižšiu hodnotu sérových koncentrácií adalimumabu približne 12 µg/ml. U tých pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu dávku 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň, sa pozorovali priemerné rovnovážne najnižšie hladiny približne 7 µg/ml.

V otvorenej liečbe detských pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CD bola úvodná dávka adalimumabu 160/80 alebo 80/40 mg v týždni 0 a 2, a to v závislosti od hranice telesnej hmotnosti 40 kg. V týždni 4 boli pacienti randomizovaní 1 : 1 do skupín s udržiavacou liečbou buď so štandardnou dávkou (40/20 mg eow), alebo nízkou dávkou (20/10 mg eow) v závislosti od telesnej hmotnosti. Priemerné najnižšie ( $\pm$ SD) sérové koncentrácie adalimumabu dosiahnuté v týždni 4 boli 15,7  $\pm$ 6,6 µg/ml u pacientov  $\geq$  40 kg (160/80 mg) a 10,6  $\pm$ 6,1 µg/ml u pacientov < 40 kg (80/40 mg).

U pacientov, ktorí ostali na randomizovanej liečbe, boli v týždni 52 priemerné najnižšie ( $\pm$ SD) koncentrácie adalimumabu 9,5  $\pm$ 5,6 µg/ml pre skupinu so štandardnou dávkou a 3,5  $\pm$ 2,2 µg/ml pre skupinu s nízkou dávkou. Priemerné najnižšie koncentrácie sa udržali u pacientov, ktorí pokračovali v liečbe adalimumabom každý druhý týždeň počas 52 týždňov. U pacientov, u ktorých sa dávka zvýšila z režimu každý druhý týždeň na raz týždenne, boli v týždni 52 priemerné ( $\pm$ SD) sérové koncentrácie adalimumabu 15,3  $\pm$ 11,4 µg/ml (40/20 mg, raz týždenne) a 6,7  $\pm$ 3,5 µg/ml (20/10 mg, raz týždenne).

U pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 160 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 80 mg adalimumabu v týždni 2, sa dosiahli najnižšie sérové koncentrácie adalimumabu 12 µg/ml počas obdobia indukcie. Priemerne najnižšie hladiny v rovnovážnom stave s hodnotou približne 8 µg/ml sa pozorovali u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorým sa podávala udržiavacia dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň.

U pacientov s uveitídou, ktorým sa podávala úvodná dávka 80 mg adalimumabu v týždni 0, po ktorej nasledovala dávka 40 mg adalimumabu každý druhý týždeň od 1. týždňa, sa zistili priemerné koncentrácie v rovnovážnom stave približne 8 až 10 µg/ml.

### Eliminácia

Populačná farmakokinetická analýza údajov od viac ako 1 300 pacientov s RA odhalila tendenciu k vyššiemu zdanlivému klírensu adalimumabu so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou. Po úprave vzhľadom na hmotnostné rozdiely, pohlavie a vek sa preukázal minimálny vplyv na klírens adalimumabu. Sérové hladiny voľného adalimumabu (neviazaného na protilátky proti adalimumabu, AAA) boli nižšie u pacientov s merateľným AAA.

### Porucha funkcie pečene alebo obličiek

Adalimumab sa neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje na základe štúdií toxicity po jednorazovej dávke, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiu embryofetálnej toxicity/perinatálneho vývoja, uskutočnenej u opíc rodu *Cynomolgus*, ktorým sa podávali dávky 0, 30 a 100 mg/kg (9-17 opíc/skupina), sa nezistil žiadny dôkaz poškodenia plodov, spôsobený adalimumabom. Ani štúdie karcinogenity ani štandardné hodnotenie fertility a postnatálnej toxicity adalimumabu sa neuskutočnili pre nedostatok vhodných modelov pre protilátku s obmedzenou skríženou reaktivitou na TNF hlodavcov a na rozvoj neutralizačných protilátok u hlodavcov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Ľadová kyselina octová  
sacharóza  
polysorbát 80  
hydroxid sodný (na úpravu pH)  
voda na injekciu

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.  
Neuchovávať v mrazničke.  
SOLYMBIC uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené injekčné pero sa môžu skladovať pri teplote do maximálne 25 °C po dobu až 14 dní. Naplnená injekčná striekačka alebo naplnené injekčné pero musia byť chránené pred svetlom a zlikvidované, ak sa nepoužijú v priebehu tohto 14-dňového obdobia.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

SOLYMBIC 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
0,4 ml roztoku naplneného v injekčnej striekačke (sklo typu I) s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou z nehrdzavejúcej ocele s krytom ihly (termoplastický elastomér). Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky je zhotovený zo suchého prírodného kaučuku (derivát latexu) (pozri časť 4.4).

Balenie obsahuje jednu naplnenú injekčnú striekačku.

SOLYMBIC 40 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
0,8 ml injekčného roztoku naplneného v injekčnej striekačke (sklo typu I) s piestovou zátkou (brómbutylová guma) a ihlou z nehrdzavejúcej ocele s krytom ihly (termoplastický elastomér). Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky je zhotovený zo suchého prírodného kaučuku (derivát latexu) (pozri časť 4.4).

Balenia po jednom, dvoch, štyroch a šiestich naplnených injekčných striekačkách.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

SOLYMBIC 40 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
0,8 ml injekčného roztoku naplneného v injekčnom pere na použitie pacientom, ktoré obsahuje naplnenú injekčnú striekačku (sklo typu I). Pero je jednorazová, ručná, mechanická injekčná

pomôcka. Kryt ihly naplneného injekčného pera je zhotovený zo suchého prírodného kaučuku (derivát latexu) (pozri časť 4.4).

Balenia po jednom, dvoch, štyroch a šiestich naplnených injekčných perách. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Podrobné informácie o použití sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

SOLYMBIC 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

EU/1/16/1163/001 – 1-balenie

SOLYMBIC 40 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

EU/1/16/1163/002 – 1-balenie

EU/1/16/1163/003 – 2-balenie

EU/1/16/1163/004 – 4-balenie

EU/1/16/1163/005 – 6-balenie

SOLYMBIC 40 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

EU/1/16/1163/006 – 1-balenie

EU/1/16/1163/007 – 2-balenie

EU/1/16/1163/008 – 4-balenie

EU/1/16/1163/009 – 6-balenie

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. marca 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA  
ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA  
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO  
A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA AVÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Amgen Inc.  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, Kalifornia  
91320  
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.



Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Solymbicu na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí s príslušným vnútroštátnym orgánom dohodnúť na obsahu a forme edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a všetkých ďalších aspektov programu.

MAH zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde je liek Solymbic uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci, u ktorých sa predpokladá predpisovanie Solymbicu, dostali nasledujúci edukačný balík:

- Edukačný materiál pre lekárov
- Informačný balíček pre pacientov

**Edukačný materiál pre lekárov** má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov
- Informačnú kartu pacienta

**Príručka pre zdravotníckych pracovníkov** má obsahovať nasledujúce základné prvky:

- Príslušné informácie z hľadiska bezpečnosti o závažných infekciách, sepe, tuberkulóze a oportúnnych infekciách; o kongestívnom srdcovom zlyhaní; o demyelinizačných poruchách a o malignitách, ktoré treba riešiť pomocou dodatočných opatrení na minimalizáciu rizika (napr. závažnosť, kritickosť, frekvencia, čas do nástupu príznakov, reverzibilita nežiaducich udalostí – podľa potreby).

**Informačná karta pacienta** má obsahovať nasledujúce základné informácie:

- Upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí liečia pacienta, kedykoľvek vrátane naliehavých situácií, že pacient užíva Solymbic.
- To, že liečba Solymbicom môže zvýšiť možné riziká závažných infekcií, sepsy, tuberkulózy a oportúnnych infekcií; kongestívneho srdcového zlyhania; demyelinizačných porúch; malignít.
- Znaky alebo prejavy vzbudzujúce obavy z hľadiska bezpečnosti a kedy treba vyhľadať pomoc zdravotníckeho pracovníka.
- Kontaktné údaje lekára, ktorý Solymbic predpísal.

**Informačný balíček pre pacientov** má obsahovať:

- Písomnú informáciu pre používateľa

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

#### **A. OZNAČENIE OBALU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA S NAPLNENOU INJEKČNOU STRIEKAČKOU**

**1. NÁZOV LIEKU**

SOLYMBIC 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke  
adalimumab

**2. LIEČIVO**

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu v 0,4 ml roztoku.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Ladová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok.

1 naplnená injekčná striekačka.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Obsahuje latex, pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke.  
Neuchovávať v mrazničke.  
Netraste.  
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/16/1163/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

SOLYMBIC 20 mg injekčná striekačka

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM  
OBALE**

**ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

SOLYMBIC 20 mg injekcia  
adalimumab  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

0,4 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA S NAPLNENOU INJEKČNOU STRIEKAČKOU**

**1. NÁZOV LIEKU**

SOLYMBIC 40 mg roztok naplnený v injekčnej striekačke  
adalimumab

**2. LIEČIVO**

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Ladová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok.

1 naplnená injekčná striekačka.

2 naplnené injekčné striekačky.

4 naplnené injekčné striekačky.

6 naplnených injekčných striekačiek.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Obsahuje latex, pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke.  
Neuchovávať v mrazničke.  
Netraste.  
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/16/1163/002 1-balenie  
EU/1/16/1163/003 2-balenie  
EU/1/16/1163/004 4-balenie  
EU/1/16/1163/005 6-balenie

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

SOLYMBIC 40 mg injekčná striekačka

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM  
OBALE**

**ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

SOLYMBIC 40 mg injekcia  
adalimumab  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

0,8 ml

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****ŠKATUĽA S NAPLNENÝM INJEKČNÝM PEROM****1. NÁZOV LIEKU**

SOLYMBIC 40 mg roztok naplnený v injekčnom pere  
adalimumab

**2. LIEČIVO**

Každé naplnené injekčné pero obsahuje s 40 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Ladová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčný roztok.

1 naplnené injekčné pero SureClick.

2 naplnené injekčné perá SureClick.

4 naplnené injekčné perá SureClick.

6 naplnených injekčných pier SureClick.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Na subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Iba na jednorazové použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

Obsahuje latex, pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke.  
Neuchovávať v mrazničke.  
Netraste.  
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/16/1163/006 1-balenie  
EU/1/16/1163/007 2-balenie  
EU/1/16/1163/008 4-balenie  
EU/1/16/1163/009 6-balenie

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

SOLYMBIC 40 mg pero

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM  
OBALE**

**ŠTÍTOK NAPLNENÉHO INJEKČNÉHO PERA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

SOLYMBIC 40 mg injekcia  
adalimumab  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH  
JEDNOTKÁCH**

0,8 ml

**6. INÉ**

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľa

### **SOLYMBIC 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke** **SOLYMBIC 40 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke** adalimumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj informačnú kartičku pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby SOLYMBICOM a počas liečby SOLYMBICOM. Majte túto informačnú kartičku pacienta vždy pri sebe.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je SOLYMBIC a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete SOLYMBIC
3. Ako používať SOLYMBIC
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať SOLYMBIC
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je SOLYMBIC a na čo sa používa**

SOLYMBIC obsahuje liečivo adalimumab, selektívne imunosupresívum.

SOLYMBIC je určený na liečbu reumatoidnej artritídy, artritídy spojenej s entezitídou u detí vo veku 6 až 17 rokov, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, psoriatickej artritídy, psoriázy, hidradenitis suppurativa, psoriázy u detí (pacienti s hmotnosťou buď 23 až 28 kg, alebo 47 kg a vyššou), Crohnovej choroby u dospelých a detí, ulceróznej kolitídy a neinfekčnej uveitídy postihujúcej zadnú časť oka. Je to liek, ktorý zmierňuje zápalový priebeh týchto ochorení. Liečivo adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka, vytváraná bunkovými kultúrami. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa na iné osobitné bielkoviny.

Adalimumab sa viaže na špecifickú bielkovinu (tumor nekrotizujúci faktor alebo TNF $\alpha$ ), ktorá je prítomná vo zvýšenej koncentrácii pri zápalových ochoreniach, ako sú reumatoidná artritída, artritída spojená s entezitídou, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, psoriatická artritída, psoriáza, hidradenitis suppurativa, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída a neinfekčná uveitída postihujúca zadnú časť oka.

#### Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

SOLYMBIC sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy SOLYMBIC.

SOLYMBIC je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

SOLYMBIC spomaľuje poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

SOLYMBIC sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný SOLYMBIC.

#### Artritída spojená s entezitídou

Artritída spojená s entezitídou je zápalové ochorenie kĺbov.

SOLYMBIC sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u detí a dospelých vo veku 6 až 17 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej artritídy spojenej s entezitídou SOLYMBIC.

#### Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

SOLYMBIC sa používa na liečbu ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú uspokojivú odpoveď, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete SOLYMBIC.

#### Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápal kĺbov pri lupienke (psoriáze).

SOLYMBIC sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. SOLYMBIC spomaľuje poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšuje fyzickú funkciu.

#### Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, vločkovité, zrohovatené škvrny na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

SOLYMBIC sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. SOLYMBIC sa používa aj na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospelých s hmotnosťou buď 23 až 28 kg, alebo 47 kg alebo vyššou, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre alebo nie sú u nich vhodné.

### Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako acne inversa) je chronické a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky), z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

SOLYMBIC sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých. SOLYMBIC môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená.

### Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

SOLYMBIC sa používa na liečbu Crohnovej choroby u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby SOLYMBIC.

### Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie čreva.

SOLYMBIC sa používa na liečbu ulceróznej kolitídy u dospelých. Ak máte ulceróznú kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, na zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby dostanete SOLYMBIC.

### Neinfekčná uveitída postihujúca zadnú časť oka

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. SOLYMBIC sa používa na liečbu dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka. Tento zápal vedie k zníženiu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierne bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). SOLYMBIC pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete SOLYMBIC**

### **Nepoužívajte SOLYMBIC**

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu vrátane aktívnej tuberkulózy (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

### **Upozornenia a opatrenia**

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať SOLYMBIC.

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi, ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu SOLYMBICU a ihneď kontaktujte svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.



- Ak máte nejakú infekciu vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať SOLYMBIC. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.
- V priebehu liečby SOLYMBICOM môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc porušená. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo iné oportúnne infekcie a otravu krvi, ktoré môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby SOLYMBICOM.
- Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetří vás lekár pred začiatkom liečby SOLYMBICOM na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušných skriningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonalie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej Informačnej kartičky pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.
- Poraďte sa s lekárom v prípade, že bývate alebo cestujete do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- Poraďte sa so svojím lekárom, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. SOLYMBIC môže spôsobiť reaktiváciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.
- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby SOLYMBICOM náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby SOLYMBICOM mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.
- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte, prosím, lekára, že používate SOLYMBIC. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby SOLYMBICOM.
- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie demyelinizačné ochorenie, také ako skleróza multiplex, váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať SOLYMBIC. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť alebo pálenie akejkoľvek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.
- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania SOLYMBICU. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie detí v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby SOLYMBICOM. Ak ste boli počas tehotenstva liečení SOLYMBICOM, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste

počas tehotenstva používali SOLYMBIC, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.

- Ak máte mierne srdcové zlyhanie a ste liečený SOLYMBICOM, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojim lekárom.
- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú vášmu telu bojovať s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate či ste veľmi bledý, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.
- Pri používaní adalimumabu alebo iných TNF blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov nádorových ochorení. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (druh nádorového ochorenia, ktoré postihuje lymfatický systém) a leukémiu (druh nádorového ochorenia, ktoré postihuje krv a kostnú dreň). Ak používate SOLYMBIC, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorových ochorení. U niektorých pacientov používajúcich adalimumab boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprinom alebo 6-merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu so SOLYMBICOM azatioprin alebo 6-merkaptopurín. Okrem toho sa u pacientov používajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómového nádorového ochorenia kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady nádorového ochorenia iného ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojim lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF blokátorom.

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky je zhotovený zo suchého prírodného kaučuku (derivát latexu), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

Na zlepšenie sledovania tohto lieku má váš lekár alebo lekárnik zaznamenať názov a číslo šarže lieku, ktorý ste dostali, do vašej zdravotnej dokumentácie pacienta. Možno si tiež budete chcieť tieto údaje poznamenať pre prípad, že sa vás na ne v budúcnosti opýtajú.

### **Deti a dospievajúci**

- Očkovanie: ak je možné, vaše dieťa má mať aktualizované všetky očkovania pred použitím SOLYMBICU.
- Nepoužívajte 20 mg alebo 40 mg naplnenú injekčnú striekačku, ak sú odporúčané iné dávky ako 20 mg alebo 40 mg.

### **Iné lieky a SOLYMBIC**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

SOLYMBIC sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Nepoužívajte SOLYMBIC s liekmi, ktoré ako liečivo obsahujú anakinru alebo abatacept. Ak máte otázky, informujte sa u svojho lekára.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Účinky SOLYMBICU u tehotných žien nie sú známe, a preto sa použitie SOLYMBICU u tehotných žien neodporúča. Počas liečby SOLYMBICOM a po dobu najmenej 5 mesiacov po poslednej liečbe SOLYMBICOM musíte používať vhodnú antikoncepciu, aby ste zabránili otehotneniu. Ak otehotníete, poraďte sa so svojím lekárom.

Nie je známe, či SOLYMBIC prechádza do materského mlieka.

Ak ste dojčiaca matka, musíte prestať dojčiť počas liečby SOLYMBICOM a počas ďalších najmenej 5 mesiacov po poslednej liečbe SOLYMBICOM. Ak ste dostávali SOLYMBIC počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie. Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali SOLYMBIC, ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (pre viac informácií, pozri časť o očkovaní).

Ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

SOLYMBIC môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní SOLYMBICU sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

### **SOLYMBIC obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať SOLYMBIC**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

SOLYMBIC sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie). Zvyčajná dávka pre dospelých s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy a pre pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg v jednorazovej dávke, podávanej každý druhý týždeň.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy SOLYMBICOM sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný SOLYMBIC.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne so SOLYMBICOM metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg každý týždeň.

### Deti s artritídou spojenou s entezitídou

Odporúčaná dávka SOLYMBICU u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí sú vo veku 6 až 17 rokov, závisí od výšky a hmotnosti dieťaťa. Lekár vášho dieťaťa vám povie, aká je správna dávka.

### Dospelí so psoriázou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých so psoriázou je 80 mg v úvodnej dávke, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. V liečbe SOLYMBICOM pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. V závislosti od vašej odpovede môže lekár zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň.

### Deti alebo dospievajúci s ložiskovou psoriázou

Odporúčaná dávka SOLYMBICU u pacientov s ložiskovou psoriázou, ktorí sú vo veku 4 až 17 rokov, závisí od výšky a hmotnosti vášho dieťaťa. SOLYMBIC sa má používať iba u pacientov s hmotnosťou buď 23 až 28 kg, alebo 47 kg a vyššou. Lekár vášho dieťaťa vám povie, aká je správna dávka.

### Dospelí s hidradenitis suppurativa

Zvyčajný dávkovací režim pre hidradenitis suppurativa je počiatočná dávka 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorých nasleduje dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v ten istý deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

### Dospelí s Crohnovou chorobou

Zvyčajný dávkovací režim pri Crohnovej chorobe je 80 mg na začiatku liečby a 40 mg každý druhý týždeň o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg o nasledujúce dva týždne a potom 40 mg každý druhý týždeň. V závislosti od vašej odpovede môže lekár zvýšiť frekvenciu dávky na 40 mg každý týždeň.

### Deti alebo dospievajúci s Crohnovou chorobou

#### Deti alebo dospievajúci s hmotnosťou nižšou ako 40 kg:

Obvyklý dávkovací režim je 40 mg na začiatku liečby a 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, môže lekár predpísať úvodnú dávku 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v 1 deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne.

Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. V závislosti od vašej odpovede môže lekár zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

#### Deti alebo dospievajúci s hmotnosťou 40 kg alebo vyššou:

Obvyklý dávkovací režim je 80 mg na začiatku liečby a 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, môže lekár predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v 1 deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg o nasledujúce dva týždne.

Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. V závislosti od odpovede môže lekár zvýšiť frekvenciu dávky na 40 mg každý týždeň.

### Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie SOLYMBICU u dospelých s ulceróznou kolitídou je 160 mg na začiatku (dávka sa môže podať ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), za ktorými nasleduje 80 mg o dva týždne a potom 40 mg každý druhý týždeň. Podľa toho, ako budete na liečbu reagovať, môže váš lekár zvýšiť dávku na 40 mg raz týždenne.

### Dospelí s neinfekčnou uveitídou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých s neinfekčnou uveitídou je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie SOLYMBICU si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania SOLYMBICU pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. SOLYMBIC sa môže podávať aj samostatne.

### **Spôsob a cesta podávania**

SOLYMBIC sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

### **Ak použijete viac SOLYMBICU, ako máte**

Ak ste si náhodne podali SOLYMBIC častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte mu, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajší obal, aj keď je prázdny.

### **Ak zabudnete použiť SOLYMBIC**

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si ju podať čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

### **Ak prestanete používať SOLYMBIC**

Rozhodnutie prestať používať SOLYMBIC prekonzultujte so svojim lekárom. Po ukončení používania sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii SOLYMBICU.

### **Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytol niektorý z týchto príznakov:**

- závažná vyrážka, žihľavka alebo iné príznaky alergickej reakcie;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy;
- problémy s dýchaním, prehltnutím;
- dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

### **Povedzte lekárovi čo najskôr, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:**

- prejavy infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení;
- pocit slabosti alebo únavy;
- kašeľ;
- pálenie;
- znížená citlivosť;
- dvojité videnie;
- slabosť v rukách alebo nohách;
- opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí;

- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi ďalej uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe.

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť svalov.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie reprodukčného systému;
- infekcie močového ústrojenstva;
- plesňové infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- nádorové ochorenie kože;
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia (odvodnenie organizmu);
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
- migréna;
- stlačenie nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal oka;
- zápal očného viečka a opuch oka;
- závrat;
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly horúčavy;
- krvné podliatiny;
- kašeľ;
- astma;
- dušnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu);
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
- svrbenie;
- svrbivá vyrážka;
- tvorba modrín;
- zápal kože (napr. ekzém);
- lámanie nechťov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy;

- svalové kŕče;
- krv v moči;
- ťažkosti s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- opuch;
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- zhoršené hojenie.

**Menej časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
- infekcie oka;
- bakteriálne infekcie;
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- nádorové ochorenie;
- nádorové ochorenie lymfatického systému;
- melanóm (druh kožného nádoru);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- trasenie;
- neuropatia;
- mozgová príhoda;
- dvojité videnie;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca;
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dušnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dušnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine);
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- opuch tváre;
- zápal žlčníka, žlčnikové kamene;
- stukovatenie pečene;
- nočné potenie;
- jazvy;
- abnormálne narušenie svalov;
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
- prerušovaný spánok;
- impotencia;
- zápaly.

**Zriedkavé vedľajšie účinky** (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
- ťažká alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očnému nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva;

- hepatitída;
- reaktivácia hepatitídy B;
- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku);
- opuch tváre súvisiaci s alergickými reakciami;
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
- lupusu podobný syndróm.

**Neznáme** (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavé nádorové ochorenie krvi, ktoré je často smrteľné);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ nádorového ochorenia kože);
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri adalimumabe sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto zahŕňajú:

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- znížené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty červených krviniek;
- zvýšené hodnoty tukov v krvi;
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zvýšené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty krvných doštičiek;
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
- abnormálne hladiny sodíka v krvi;
- znížené hodnoty vápnika v krvi;
- znížené hodnoty fosfátov v krvi;
- zvýšené hladiny cukru v krvi;
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
- prítomnosť autoprotilátok v krvi.

**Zriedkavé vedľajšie účinky** (môžu sa postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

**Neznáme** (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- zlyhanie pečene.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať SOLYMBIC**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete a obale po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.



Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C. Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Jednotlivú naplnenú injekčnú striekačku SOLYMBICU môžete uchovávať pri teplotách maximálne do 25 °C po dobu až 14 dní. Naplnená injekčná striekačka musí byť chránená pred svetlom, a ak ju nepoužijete do 14 dní, musí byť zlikvidovaná.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo SOLYMBIC obsahuje**

- Liečivo je adalimumab. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 20 mg adalimumabu v 0,4 ml roztoku alebo 40 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú ľadová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu.

### **Ako SOLYMBIC vyzerá a obsah balenia**

SOLYMBIC je číry a bezfarebný až žltkastý roztok.

Každé balenie obsahuje 1 jednorazovú 20 mg naplnenú injekčnú striekačku (so žltým piestom). Každé balenie obsahuje 1, 2, 4 alebo 6 jednorazových 40 mg naplnených injekčných striekačiek (s modrým piestom).

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Írsko

### **Výrobca**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**България**

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

**Česká republika**

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

**España**

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

**France**

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

**Hrvatska**

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

**Ireland**

Amgen Limited

United Kingdom

Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

**Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Magyarország**

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

**Nederland**

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB

Tel: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

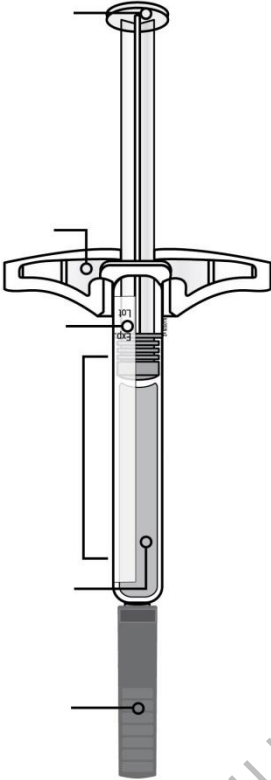
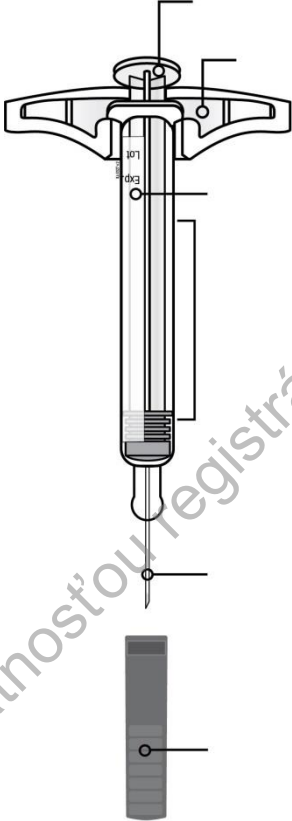
**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Pokyny na používanie:  
 SOLYMBIC jednorazová naplnená injekčná striekačka  
 Na subkutánne použitie

| Opis jednotlivých častí                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pred aplikáciou                                                                                                                                                                                                               | Po aplikácii                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Piest</p> <p>Prstový držiak</p> <p>Štítok a dátum expirácie</p> <p>Valec injekčnej striekačky</p> <p>Liek</p> <p>Nasadený kryt ihly</p>  | <p>Použitý piest</p> <p>Prstový držiak</p> <p>Štítok a dátum expirácie</p> <p>Použitý valec injekčnej striekačky</p> <p>Použitá ihla</p> <p>Odložený kryt ihly</p>  |
| <p><b>Dôležité:</b> Ihla je vnútri</p>                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                        |

### Dôležité

**Pred použitím naplnenej injekčnej striekačky so SOLYMBICOM si prečítajte tieto dôležité informácie:**

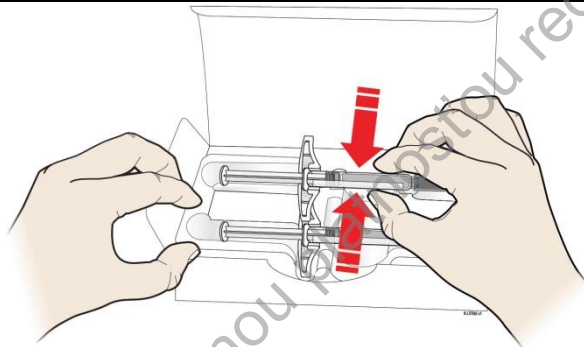
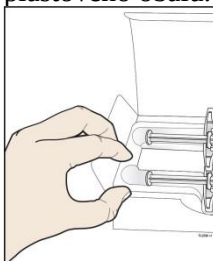
#### Používanie vašej naplnenej striekačky so SOLYMBICOM

- Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu sami, ak ste vy alebo váš opatrovateľ neboli osobitne poučení.
- **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku so SOLYMBICOM, ak spadla na tvrdý povrch. Časť naplnenej striekačky so SOLYMBICOM sa mohla zlomiť, aj keď zlomené miesto nevidno. Použite novú naplnenú injekčnú striekačku so SOLYMBICOM.
- Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky so SOLYMBICOM je zhotovený zo suchého prírodného kaučuku, ktorý obsahuje latex. Ak ste alergický na latex, oznámte to svojmu lekárovi.

### 1. krok: Príprava

- A.** Z obalu vyberte potrebný počet naplnených injekčných striekačiek so SOLYMBICOM.

Uchopte valec  
injekčnej striekačky  
a vyberte ju z  
plastového obalu.



**Tu uchopte**

Pri vyberaní injekčnej striekačky položte prst alebo palec na okraj plastového obalu a pridržte ho.

Pôvodné balenie s nepoužitými injekčnými striekačkami vložte naspäť do chladničky.

Z bezpečnostných dôvodov:

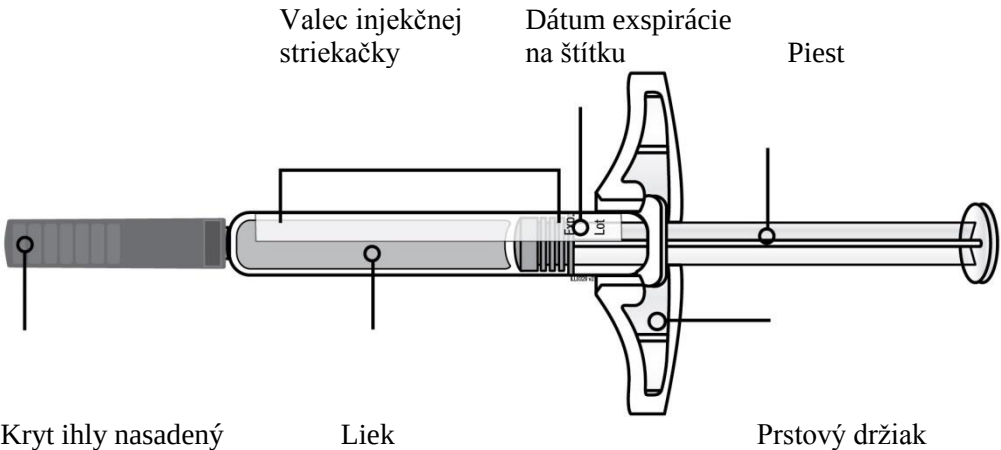
- **Nedržte** za piest.
- **Nedržte** za kryt ihly.
- **Neodstraňujte** kryt ihly, pokiaľ nie ste pripravený na podanie.
- **Neodstraňujte** prstový držiak. Je súčasťou injekčnej striekačky.

Pre príjemnejšie podanie injekcie nechajte injekčnú striekačku pred aplikáciou stáť pri izbovej teplote **15 až 30 minút**.

- Keď injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu, **nevkladajte** ju naspäť do chladničky.
- Na zohriatie injekčnej striekačky **nepoužívajte** zdroje tepla, ako je horúca voda alebo mikrovlnná rúra.
- **Nevystavujte** injekčnú striekačku priamemu slnečnému svetlu.
- Injekčnou striekačkou **netraste**.

**Dôležité:** Naplnenú injekčnú striekačku vždy držte za valec.

|           |                                                 |
|-----------|-------------------------------------------------|
| <b>B.</b> | Skontrolujte naplnenú striekačku so SOLYMBICOM. |
|-----------|-------------------------------------------------|



**Injekčnú striekačku vždy držte za valec.**

**Overte, či liek v injekčnej striekačke je číry a bezfarebný až mierne žltý.**

- **Nepoužívajte** injekčnú striekačku, ak:
  - je liek zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje vločky či čiastočky.
  - sa zdá, že nejaká časť je prasknutá alebo zlomená.
  - chýba kryt ihly alebo nie je bezpečne nasadený.
  - uplynul dátum expirácie uvedený na etikete.

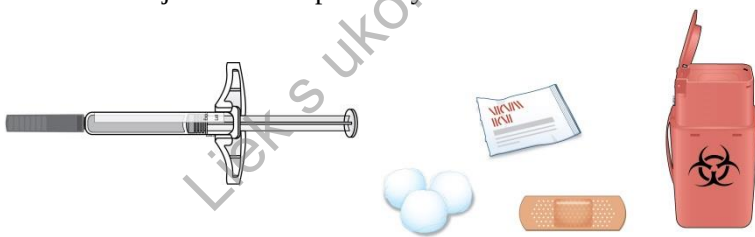
Vo všetkých prípadoch použite novú injekčnú striekačku.

|           |                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>C.</b> | Pripravte si všetky pomôcky potrebné na svoju injekciu (injekcie). |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|

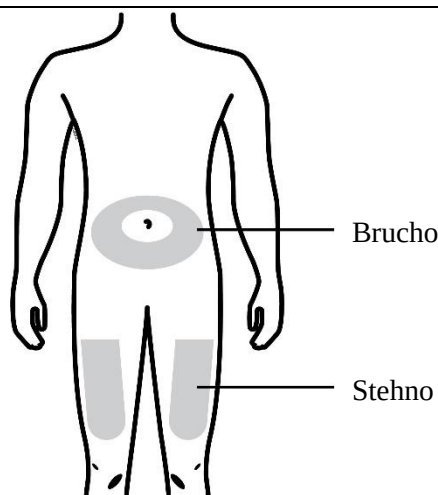
Ruky si dôkladne umyte mydlom a vodou.  
Na čistý, dobre osvetlený pracovný povrch položte novú naplnenú injekčnú striekačku.

Budete potrebovať aj tento ďalší materiál, pretože nie je súčasťou balenia:

- Liehové tampóny
- Kúsok vaty alebo štvorec gázy
- Náplast
- Kontajner na ostré predmety



**D.** Pripravte a vyčistite si miesto (miesta) podania injekcie.



**Môžete použiť:**

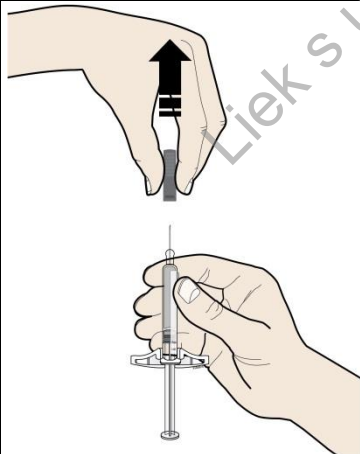
- Stehno
- Brucho okrem oblasti 5 centimetrov okolo pupka

Miesto podania injekcie vyčistite liehovým tampónom. Kožu nechajte vysušiť.

- Tejto oblasti sa už pred podaním injekcie **nedotýkajte**.
- Ak chcete použiť tú istú oblasť vpichu, injekciu neaplikujte na rovnaké miesto ako pri predchádzajúcej injekcii.
  - **Nepodávajte** injekciu do oblastí, kde je koža citlivá, s podliatinami, červená alebo stvrdnutá. Vyhýbajte sa aplikácii do oblastí s jazvami alebo so striami.
- Ak trpíte psoriázou, musíte sa vyhnúť aplikácii priamo do vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých škvŕn na koži alebo lézií.

## 2. krok: Dokončenie prípravy

**E.** Keď ste pripravený na podanie injekcie, rovno a smerom od tela odstráňte kryt z ihly.

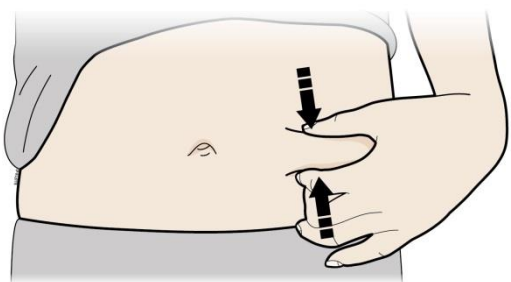


Je normálne, keď uvidíte kvapku tekutiny na konci ihly.

- Krytom ihly **neotáčajte** ani ho **neohýbajte**.
- **Nedávajte** kryt ihly späť na injekčnú striekačku.
- **Neodstraňujte** kryt ihly z injekčnej striekačky, pokiaľ nie ste pripravený na podanie.

**Dôležité:** Kryt ihly odhodte do pripraveného kontajnera na ostré predmety.

**F.** Uchopte miesto vpichu tak, aby ste vytvorili pevný povrch.

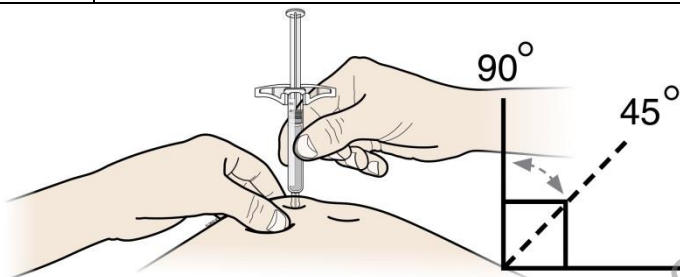


Kožu uchopte pevne medzi palec a prsty a vytvorte kožnú riasu širokú asi 5 centimetrov.

**Dôležité:** Vytvorenú riasu počas aplikácie stále držte.

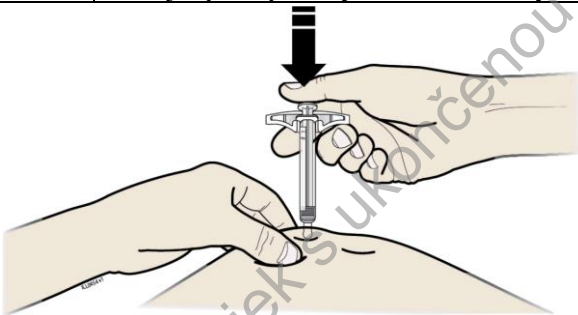
### 3. krok: Injekčná aplikácia

**G.** Riasu držte. Injekčnú striekačku bez krytu ihly vpichnete do kože pod 45- až 90-stupňovým uhlom.

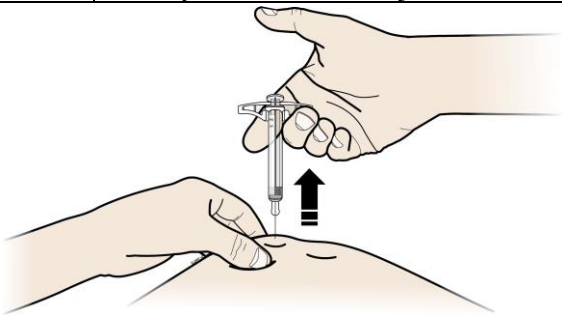


Počas zavádzania ihly **nedávajte** prst na piest.

**H.** Stláčajte piest pomalým a rovnomerným tlakom, až kým sa prestane hýbať.



**I.** Potom palec uvoľníte a injekčnú striekačku si jemne vytiahnite z kože.





#### 4. krok: Ukončenie

**J.** Použitú injekčnú striekačku a kryt ihly zlikvidujte.



- Injekčnú striekačku **nepoužívajte** opakovane.
- **Nepoužívajte** liek, ktorý ostal v použitej injekčnej striekačke.
- Použitú injekčnú striekačku so SOLYMBICOM hneď po použití vložte do kontajnera na ostré predmety. Injekčnú striekačku **neodhadzujte (neodstraňujte)** do domového odpadu.
- Lieky sa majú likvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.
- Injekčnú striekačku ani kontajner na ostré predmety **nerecyklujte** a **neodhadzujte** do domového odpadu.

**Dôležité:** Kontajner na ostré predmety vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**K.** Skontrolujte miesto vpichu.

Ak spozorujete krv, pritlačte kúsok vaty alebo štvorec gázy na miesto vpichu. Miesto vpichu **nemasírujte**. V prípade potreby prelepte náplastou.

## Písomná informácia pre používateľa

### SOLYMBIC 40 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere adalimumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Váš lekár vám vydá aj informačnú kartičku pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré musíte mať na mysli pred začatím liečby SOLYMBICOM a počas liečby SOLYMBICOM. Majte túto informačnú kartičku pacienta vždy pri sebe.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárničku. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je SOLYMBIC a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete SOLYMBIC
3. Ako používať SOLYMBIC
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať SOLYMBIC
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je SOLYMBIC a na čo sa používa**

SOLYMBIC obsahuje liečivo adalimumab, selektívne imunosupresívum.

SOLYMBIC je určený na liečbu reumatoidnej artritídy, artritídy spojenej s entezitídou u detí vo veku 6 až 17 rokov, ankylozujúcej spondylitídy, axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, psoriatickej artritídy, psoriázy, hidradenitis suppurativa, psoriázy u detí (pacienti s hmotnosťou buď 23 až 28 kg, alebo 47 kg a vyššou), Crohnovej choroby u dospelých a detí, ulceróznej kolitídy a neinfekčnej uveitídy postihujúcej zadnú časť oka. Je to liek, ktorý zmierňuje zápalový priebeh týchto ochorení. Liečivo adalimumab je ľudská monoklonálna protilátka, vytváraná bunkovými kultúrami. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré rozpoznávajú a viažu sa na iné osobitné bielkoviny.

Adalimumab sa viaže na špecifickú bielkovinu (tumor nekrotizujúci faktor alebo TNF $\alpha$ ), ktorá je prítomná vo zvýšenej koncentrácii pri zápalových ochoreniach, ako sú reumatoidná artritída, artritída spojená s entezitídou, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, psoriatická artritída, psoriáza, hidradenitis suppurativa, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída a neinfekčná uveitída postihujúca zadnú časť oka.

#### Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov.

SOLYMBIC sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy u dospelých. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú reumatoidnú artritídu, môžete najprv užívať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak

u vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej reumatoidnej artritídy SOLYMBIC.

SOLYMBIC je možné použiť aj na liečbu ťažkej, aktívnej a progresívnej reumatoidnej artritídy bez predchádzajúcej liečby metotrexátom.

SOLYMBIC spomaľuje poškodenie kĺbovej chrupavky a kosti spôsobené ochorením a zlepšuje fyzické funkcie.

SOLYMBIC sa zvyčajne používa s metotrexátom. Ak lekár rozhodne, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný SOLYMBIC.

#### Artritída spojená s entezitídou

Artritída spojená s entezitídou je zápalové ochorenie kĺbov.

SOLYMBIC sa používa na liečbu artritídy spojenej s entezitídou u detí a dospelých vo veku 6 až 17 rokov. Najprv môžete dostávať iné lieky modifikujúce chorobu, ako je metotrexát. Ak u vás tieto lieky nevyvolali dostatočnú odpoveď, dostanete na liečbu vašej artritídy spojenej s entezitídou SOLYMBIC.

#### Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

Ankylozujúca spondylitída a axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy sú zápalové ochorenia chrbtice.

SOLYMBIC sa používa na liečbu ankylozujúcej spondylitídy a axiálnej spondylartritídy bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy u dospelých. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu alebo axiálnu spondylartritídu bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy, budete najprv dostávať iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú uspokojivú odpoveď, na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia dostanete SOLYMBIC.

#### Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápal kĺbov pri lupienke (psoriáze).

SOLYMBIC sa používa na liečbu psoriatickej artritídy u dospelých. SOLYMBIC spomaľuje poškodenie chrupavky a kosti kĺbov zapríčinené ochorením a zlepšuje fyzickú funkciu.

#### Ložisková psoriáza u dospelých a u detí

Ložisková psoriáza je kožné ochorenie, ktoré spôsobuje červené, vločkovité, zrohovatené škvrny na koži pokryté striebřistými šupinami. Ložisková psoriáza môže postihovať aj nechty, spôsobovať ich drobenie, zhrubnutie a oddelenie od nechtového lôžka, čo môže byť bolestivé. Predpokladá sa, že psoriáza je spôsobená problémom s imunitným systémom organizmu, ktorý vedie k zvýšenej tvorbe kožných buniek.

SOLYMBIC sa používa na liečbu stredne ťažkej až ťažkej ložiskovej psoriázy u dospelých. SOLYMBIC sa používa aj na liečbu ťažkej ložiskovej psoriázy u detí a dospelých s hmotnosťou buď 23 až 28 kg, alebo 47 kg alebo vyššou, u ktorých lokálna liečba a fotoliečby neúčinkovali veľmi dobre alebo nie sú u nich vhodné.

#### Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (niekedy označovaná ako acne inversa) je chronické a často bolestivé zápalové kožné ochorenie. Príznaky môžu zahŕňať bolestivé uzlíky (hrčky) a abscesy (vriedky),

z ktorých môže vytekať hnis. Najčastejšie postihuje konkrétne oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dôjsť aj k zjazveniu.

SOLYMBIC sa používa na liečbu hidradenitis suppurativa u dospelých. SOLYMBIC môže znížiť počet uzlíkov a abscesov, ako aj bolesť, ktorá je s týmto ochorením často spojená.

#### Crohnova choroba u dospelých a u detí

Crohnova choroba je zápalové ochorenie zažívacieho traktu.

SOLYMBIC sa používa na liečbu Crohnovej choroby u dospelých a u detí vo veku 6 až 17 rokov. Ak máte Crohnovu chorobu, budú vám najprv podávané iné lieky. Ak nebudete dostatočne reagovať na liečbu týmito liekmi, dostanete na zmiernenie prejavov a príznakov vašej Crohnovej choroby SOLYMBIC.

#### Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie čreva.

SOLYMBIC sa používa na liečbu ulceróznej kolitídy u dospelých. Ak máte ulceróznú kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď, na zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby dostanete SOLYMBIC.

#### Neinfekčná uveitída postihujúca zadnú časť oka

Neinfekčná uveitída je zápalové ochorenie postihujúce niektoré časti oka. SOLYMBIC sa používa na liečbu dospelých s neinfekčnou uveitídou so zápalom postihujúcim zadnú časť oka. Tento zápal vedie k zníženiu videnia a/alebo prítomnosti zákalu oka (čierné bodky alebo jemné čiarky, ktoré sa pohybujú v zornom poli). SOLYMBIC pôsobí tak, že tento zápal znižuje.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete SOLYMBIC**

### **Nepoužívajte SOLYMBIC:**

- ak ste alergický na adalimumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte ťažkú infekciu vrátane aktívnej tuberkulózy (pozri „Upozornenia a opatrenia“). Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak máte príznaky infekcie, napr. horúčku, rany, pocit únavy, problémy so zubami.
- ak máte stredne ťažké alebo ťažké srdcové zlyhanie. Je dôležité informovať lekára, ak ste mali alebo máte vážne problémy so srdcom (pozri „Upozornenia a opatrenia“).

### **Upozornenia a opatrenia**

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete používať SOLYMBIC:

- Ak sa u vás vyskytnú alergické reakcie s príznakmi, ako je zvieranie na hrudníku, dýchavičnosť, závrat, opuch alebo vyrážka, nepodávajte si ďalšiu injekciu SOLYMBICU a ihneď kontaktuje svojho lekára, pretože tieto reakcie môžu byť, v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce.
- Ak máte nejakú infekciu vrátane dlhotrvajúcej alebo lokalizovanej infekcie (napríklad vred na nohe), poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete používať SOLYMBIC. Ak si nie ste istý, kontaktujte svojho lekára.

- V priebehu liečby SOLYMBICOM môžete ľahšie dostať infekcie. Toto riziko sa môže zvýšiť, ak je funkcia vašich pľúc porušená. Tieto infekcie môžu byť ťažké a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, parazitmi alebo baktériami alebo iné oportúnne infekcie a otravu krvi, ktoré môžu byť v zriedkavých prípadoch, život ohrozujúce. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako je horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby SOLYMBICOM.
- Pretože sa u pacientov liečených adalimumabom vyskytli prípady tuberkulózy, vyšetrí vás lekár pred začiatkom liečby SOLYMBICOM na prejavy a príznaky tuberkulózy. Vyšetrenie bude obsahovať dôkladné lekárske posúdenie vrátane vašej anamnézy (chorobopisu) a príslušných skriningových testov (napr. röntgen hrudníka a tuberkulínový test). Vykonanie týchto vyšetrení a ich výsledky sa zaznačia do vašej Informačnej kartičky pacienta. Je veľmi dôležité, aby ste povedali lekárovi, ak ste v minulosti prekonalí tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto mal tuberkulózu. Tuberkulóza sa môže vyvinúť počas liečby, aj keď ste dostali preventívnu liečbu tuberkulózy. Ak sa u vás objavia počas liečby alebo po jej ukončení príznaky tuberkulózy (pretrvávajúci kašeľ, úbytok hmotnosti, ochabnutosť, mierna horúčka) alebo inej infekcie, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.
- Poradte sa s lekárom v prípade, že bývate alebo cestujete do oblastí s endemickým výskytom hubových infekcií, ako sú histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- Poradte sa so svojím lekárom, ak sa u vás v minulosti vyskytli opakované infekcie alebo iné stavy, ktoré zvyšujú riziko infekcií.
- Informujte svojho lekára, ak ste nosičom vírusu hepatitídy B (HBV), ak máte aktívnu HBV alebo ak si myslíte, že ste mohli dostať HBV. Lekár by vás mal vyšetriť na prítomnosť HBV. SOLYMBIC môže spôsobiť reaktiváciu HBV u ľudí, ktorí sú nosičmi tohto vírusu. V niektorých zriedkavých prípadoch, najmä ak užívate iné lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, môže byť reaktivácia HBV život ohrozujúca.
- Ak ste starší ako 65 rokov, môžete byť počas liečby SOLYMBICOM náchylnejší na infekcie. Vy a váš lekár by ste počas liečby SOLYMBICOM mali venovať osobitnú pozornosť príznakom infekcií. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak u seba spozorujete príznaky infekcií, ako sú horúčka, rany, pocit únavy alebo problémy so zubami.
- Ak sa máte podrobiť chirurgickému alebo stomatologickému zákroku, informujte, prosím, lekára, že používate SOLYMBIC. Lekár vám môže odporučiť dočasné prerušenie liečby SOLYMBICOM.
- Ak máte alebo ak sa u vás rozvinie demyelinizačné ochorenie, také ako skleróza multiplex, váš lekár rozhodne, či máte dostať alebo naďalej dostávať SOLYMBIC. Ak sa u vás vyskytnú príznaky ako zmena videnia, slabosť v rukách alebo nohách alebo znížená citlivosť či pálenie akejkol'vek časti tela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.
- Určité vakcíny môžu vyvolať infekcie a nemajú sa podávať počas používania SOLYMBICU. Prosím, overte si túto možnosť so svojím lekárom predtým, ako dostanete ktorúkoľvek vakcínu. Odporúča sa, aby sa, pokiaľ sa dá, aktualizovali všetky imunizácie detí v súlade so súčasnými smernicami pre imunizáciu ešte pred začatím liečby SOLYMBICOM. Ak ste boli počas tehotenstva liečení SOLYMBICOM, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku takejto infekcie až približne do piateho mesiaca od poslednej dávky, ktorú ste dostali počas tehotenstva. Je dôležité, aby ste povedali lekárovi vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, že ste počas tehotenstva používali SOLYMBIC, aby sa rozhodli, kedy má vaše dieťa dostať jednotlivé vakcíny.
- Ak mierne srdcové zlyhanie a ste liečení SOLYMBICOM, musí lekár starostlivo sledovať stav vášho srdcového zlyhania. Je dôležité, aby ste informovali lekára, ak ste mali alebo máte vážne

problémy so srdcom. Ak sa u vás vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce príznaky srdcového zlyhania (napr. dýchavičnosť alebo opuch nôh), musíte sa ihneď spojiť so svojím lekárom.

- Telo niektorých pacientov môže stratiť schopnosť tvoriť dostatočný počet krvných buniek, ktoré pomáhajú vášmu telu bojovať s infekciami alebo pomáhajú zastaviť krvácanie. Ak dostanete horúčku, ktorá pretrváva, tvoria sa vám modriny alebo veľmi ľahko krvácate či ste veľmi bledý, informujte ihneď vášho lekára. Váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby.
- Pri používaní adalimumabu alebo iných TNF blokátorov sa u detských a dospelých pacientov veľmi zriedkavo vyskytli prípady určitých typov nádorových ochorení. Ľudia so závažnejšou reumatoidnou artritídou, ktorí majú chorobu počas dlhého obdobia, môžu mať vyššie ako priemerné riziko, že dostanú lymfóm (druh nádorového ochorenia, ktoré postihuje lymfatický systém) a leukémiu (druh nádorového ochorenia, ktoré postihuje krv a kostnú dreň). Ak používate SOLYMBIC, môže sa u vás zvýšiť riziko výskytu lymfómu, leukémie alebo iných nádorových ochorení. U niektorých pacientov používajúcich adalimumab boli zaznamenané zriedkavé prípady špecifických a ťažkých typov lymfómu. Niektorí z týchto pacientov boli liečení aj azatioprinom alebo 6-merkaptopurínom. Informujte lekára v prípade, že užívate spolu so SOLYMBICOM azatioprin alebo 6-merkaptopurín. Okrem toho sa u pacientov používajúcich adalimumab zaznamenali prípady nemelanómového nádorového ochorenia kože. Ak sa počas liečby alebo po liečbe objavia nové kožné lézie alebo ak existujúce lézie zmenia svoj vzhľad, informujte svojho lekára.
- U pacientov so špecifickým typom pľúcnej choroby nazývanej chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) sa pri liečbe iným TNF blokátorom hlásili prípady nádorového ochorenia iného ako lymfóm. Ak máte CHOCHP alebo ak veľa fajčíte, poraďte sa so svojím lekárom o tom, či je pre vás vhodná liečba TNF blokátorom.

Kryt ihly naplneného injekčného pera je zhotovený zo suchého prírodného kaučuku (derivát latexu), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

Na zlepšenie sledovania tohto lieku má váš lekár alebo lekárnik zaznamenať názov a číslo šarže lieku, ktorý ste dostali, do vašej zdravotnej dokumentácie pacienta. Možno si tiež budete chcieť tieto údaje poznamenať pre prípad, že sa vás na ne v budúcnosti opýtajú.

### **Deti a dospievajúci**

- Očkovanie: ak je možné, vaše dieťa má mať aktualizované všetky očkovania pred použitím SOLYMBICU.
- Nepoužívajte 40 mg naplnené injekčné pero, ak sú odporúčané iné dávky ako 40 mg.

### **Iné lieky a SOLYMBIC**

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

SOLYMBIC sa môže podávať spolu s metotrexátom alebo s určitými chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi (sulfasalazín, hydroxychlorochín, leflunomid a injekčné lieky obsahujúce zlato), steroidmi alebo liekmi proti bolesti vrátane nesteroidových protizápalových liekov (NSAID).

Nepoužívajte SOLYMBIC s liekmi, ktoré ako liečivo obsahujú anakinru alebo abatacept. Ak máte otázky, informujte sa u svojho lekára.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Účinky SOLYMBICU u tehotných žien nie sú známe, a preto sa použitie SOLYMBICU u tehotných žien neodporúča. Počas liečby SOLYMBICOM a po dobu najmenej 5 mesiacov po poslednej liečbe

SOLYMBICOM musíte používať vhodnú antikoncepciu, aby ste zabránili otehotneniu. Ak otehotníte, poraďte sa so svojím lekárom.

Nie je známe, či SOLYMBIC prechádza do materského mlieka.

Ak ste dojčiaca matka, musíte prestať dojčiť počas liečby SOLYMBICOM a počas ďalších najmenej 5 mesiacov po poslednej liečbe SOLYMBICOM. Ak ste dostávali SOLYMBIC počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať zvýšené riziko vzniku infekcie. Je dôležité informovať lekárov vášho dieťaťa a ďalších zdravotníckych pracovníkov, že ste počas tehotenstva používali SOLYMBIC, ešte predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu (pre viac informácií, pozri časť o očkovaní).

Ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

SOLYMBIC môže mať mierny vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať alebo obsluhovať stroje. Po podaní SOLYMBICU sa môže vyskytnúť pocit točenia hlavy a poruchy zraku.

### **SOLYMBIC obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej 0,8 ml dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať SOLYMBIC**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Dospelí s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou alebo axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy

SOLYMBIC sa podáva injekčne pod kožu (podkožné použitie). Zvyčajná dávka pre dospelých s reumatoidnou artritídou, ankylozujúcou spondylitídou, axiálnou spondylartritídou bez rádiografického dôkazu ankylozujúcej spondylitídy a pre pacientov so psoriatickou artritídou je 40 mg v jednorazovej dávke, podávanej každý druhý týždeň.

Pri liečbe reumatoidnej artritídy SOLYMBICOM sa pokračuje v podávaní metotrexátu. Ak lekár zistí, že metotrexát je nevhodný, môže sa podávať len samotný SOLYMBIC.

Ak máte reumatoidnú artritídu a nedostávate spoločne so SOLYMBICOM metotrexát, lekár môže rozhodnúť, že budete dostávať 40 mg každý týždeň.

### Deti s artritídou spojenou s entezitídou

Odporúčaná dávka SOLYMBICU u pacientov s artritídou spojenou s entezitídou, ktorí sú vo veku 6 až 17 rokov, závisí od výšky a hmotnosti dieťaťa. Lekár vášho dieťaťa vám povie, aká je správna dávka.

### Dospelí so psoriázou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých so psoriázou je 80 mg v úvodnej dávke, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. V liečbe SOLYMBICOM pokračujte tak dlho, ako vám povedal váš lekár. V závislosti od vašej odpovede môže lekár zvýšiť frekvenciu dávkovania na 40 mg každý týždeň.

### Deti alebo dospelievajúci s ložiskovou psoriázou

Odporúčaná dávka SOLYMBICU u pacientov s ložiskovou psoriázou, ktorí sú vo veku 4 až 17 rokov, závisí od výšky a hmotnosti vášho dieťaťa. SOLYMBIC sa má používať iba u pacientov s hmotnosťou buď 23 až 28 kg, alebo 47 kg a vyššou. Lekár vášho dieťaťa vám povie, aká je správna dávka.

### Dospelí s hidradenitis suppurativa

Zvyčajný dávkovací režim pre hidradenitis suppurativa je počiatočná dávka 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), po ktorých nasleduje dávka 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v ten istý deň) o dva týždne neskôr. Po ďalších dvoch týždňoch sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň. Odporúča sa každý deň umývať postihnuté miesta antiseptickým prípravkom.

### Dospelí s Crohnovou chorobou

Zvyčajný dávkovací režim pri Crohnovej chorobe je 80 mg na začiatku liečby a 40 mg každý druhý týždeň o nasledujúce dva týždne. Ak sa vyžaduje rýchlejšia odpoveď, lekár vám môže predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), 80 mg o nasledujúce dva týždne a potom 40 mg každý druhý týždeň. V závislosti od vašej odpovede môže lekár zvýšiť frekvenciu dávky na 40 mg každý týždeň.

### Deti alebo dospelievajúci s Crohnovou chorobou

#### Deti alebo dospelievajúci s hmotnosťou nižšou ako 40 kg:

Obvyklý dávkovací režim je 40 mg na začiatku liečby a 20 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, môže lekár predpísať úvodnú dávku 80 mg (ako dve 40 mg injekcie v 1 deň) a 40 mg o nasledujúce dva týždne.

Potom je zvyčajná dávka 20 mg každý druhý týždeň. V závislosti od vašej odpovede môže lekár zvýšiť frekvenciu dávky na 20 mg každý týždeň.

U detí a dospelievajúcich s Crohnovou chorobou s hmotnosťou nižšou ako 40 kg nepoužívajte 40 mg naplnené injekčné pero pre dávku 20 mg. Pre dávku 20 mg môže byť použitý 20 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej *striekačke*.

#### Deti alebo dospelievajúci s hmotnosťou 40 kg alebo vyššou:

Obvyklý dávkovací režim je 80 mg na začiatku liečby a 40 mg o nasledujúce dva týždne. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď, môže lekár predpísať úvodnú dávku 160 mg (ako štyri 40 mg injekcie v 1 deň alebo dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní) a 80 mg o nasledujúce dva týždne.

Potom je zvyčajná dávka 40 mg každý druhý týždeň. V závislosti od odpovede môže lekár zvýšiť frekvenciu dávky na 40 mg každý týždeň.

### Dospelí s ulceróznou kolitídou

Zvyčajné dávkovanie SOLYMBICU u dospelých s ulceróznou kolitídou je 160 mg na začiatku (dávka sa môže podať ako štyri 40 mg injekcie v jeden deň alebo ako dve 40 mg injekcie denne počas dvoch po sebe nasledujúcich dní), za ktorými nasleduje 80 mg o dva týždne a potom 40 mg každý druhý týždeň. Podľa toho, ako budete na liečbu reagovať, môže váš lekár zvýšiť dávku na 40 mg raz týždenne.



## Dospelí s neinfekčnou uveitídou

Zvyčajné dávkovanie u dospelých s neinfekčnou uveitídou je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. Injekcie SOLYMBICU si musíte podávať tak dlho, ako vám povedal váš lekár.

Pri neinfekčnej uveitíde možno počas používania SOLYMBICU pokračovať v užívaní kortikosteroidov alebo iných liekov, ktoré majú vplyv na imunitný systém. SOLYMBIC sa môže podávať aj samostatne.

### **Spôsob a cesta podávania**

SOLYMBIC sa podáva injekčne pod kožu (podkožnou injekciou).

### **Ak použijete viac SOLYMBICU, ako máte**

Ak ste si náhodne podali SOLYMBIC častejšie, ako povedal váš lekár alebo lekárnik, zavolajte lekárovi alebo lekárnikovi a povedzte mu, že ste použili viac lieku. Vždy si vezmite so sebou vonkajší obal, aj keď je prázdny.

### **Ak zabudnete použiť SOLYMBIC**

Ak si zabudnete dať injekciu, musíte si ju podať čo najskôr, ako si na to spomeniete. Nasledujúcu dávku si potom podajte v ten deň, ako je naplánovaná podľa pôvodnej dávkovacej schémy, ako keby ste nevynechali dávku.

### **Ak prestanete používať SOLYMBIC**

Rozhodnutie prestať používať SOLYMBIC prekonzultujte so svojim lekárom. Po ukončení používania sa vám môžu vrátiť príznaky.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Väčšina vedľajších účinkov je mierneho až stredného charakteru. Niektoré však môžu byť aj závažné a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu vyskytnúť až do 4 mesiacov po poslednej injekcii SOLYMBICU.

### **Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytol niektorý z týchto príznakov:**

- závažná vyrážka, žihľavka alebo iné príznaky alergickej reakcie;
- opuchnutá tvár, ruky, nohy;
- problémy s dýchaním, prehĺtaním;
- dýchavičnosť pri námahe alebo v ľahu alebo opuch nôh.

### **Povedzte lekárovi čo najskôr, ak sa u vás vyskytol niektorý z nasledujúcich príznakov:**

- prejavy infekcie, ako je horúčka, pocit choroby, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení;
- pocit slabosti alebo únavy;
- kašeľ;
- pálenie;
- znížená citlivosť;
- dvojité videnie;
- slabosť v rukách alebo nohách;
- opuchlina alebo opar, ktorý sa nehojí;
- prejavy a príznaky naznačujúce krvné poruchy, také ako pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť.

Vyššie opísané príznaky môžu byť prejavmi ďalej uvedených vedľajších účinkov, ktoré sa pozorovali pri adalimumabe.

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- reakcie v mieste podania injekcie (vrátane bolesti, opuchu, začervenania alebo svrbenia);
- infekcie dýchacej sústavy (vrátane prechladnutia, nádchy, infekcie dutín, zápalu pľúc);
- bolesť hlavy;
- bolesť brucha;
- nevoľnosť a vracanie;
- vyrážka;
- bolesť svalov.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závažné infekcie (vrátane otravy krvi a chrípky);
- kožné infekcie (vrátane celulitídy a pásového oparu);
- infekcie ucha;
- infekcie ústnej dutiny (vrátane infekcie zubov a oparu na perách);
- infekcie reprodukčného systému;
- infekcie močového ústrojenstva;
- plesňové infekcie;
- infekcie kĺbov;
- nezhubné nádory;
- nádorové ochorenie kože;
- alergické reakcie (vrátane sezónnej alergie);
- dehydratácia (odvodnenie organizmu);
- výkyvy nálady (vrátane depresie);
- úzkosť;
- poruchy spánku;
- poruchy zmyslového vnímania, ako sú trpnutie, pichanie alebo znížená citlivosť;
- migréna;
- stlačenie nervového koreňa (vrátane bolesti krížov a nôh);
- poruchy zraku;
- zápal oka;
- zápal očného viečka a opuch oka;
- závrat;
- pocit rýchleho tlkotu srdca;
- vysoký krvný tlak;
- návaly horúčavy;
- krvné podliatiny;
- kašeľ;
- astma;
- dušnosť;
- krvácanie do tráviaceho traktu;
- porucha trávenia (zlé trávenie, plynatosť, pálenie záhy);
- refluxná choroba (ochorenie spojené so spätným tokom kyslého žalúdočného obsahu);
- Sjögrenov syndróm (vrátane suchých očí a úst);
- svrbenie;
- svrbivá vyrážka;
- tvorba modrín;
- zápal kože (napr. ekzém);
- lámanie nechtov na rukách a nohách;
- zvýšené potenie;
- vypadávanie vlasov;
- vznik alebo zhoršenie psoriázy;
- svalové kŕče;
- krv v moči;

- ťažkosti s obličkami;
- bolesť na hrudníku;
- opuch;
- horúčka;
- zníženie počtu krvných doštičiek, ktoré zvyšuje riziko krvácania alebo tvorby modrín;
- zhoršené hojenie.

**Menej časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- oportúnne infekcie (zahŕňajúce tuberkulózu a ďalšie infekcie, ktoré sa vyskytujú v prípade zníženej odolnosti proti chorobám);
- neurologické infekcie (vrátane vírusovej meningitídy);
- infekcie oka;
- bakteriálne infekcie;
- diverkultída (zápal a infekcia hrubého čreva);
- nádorové ochorenie;
- nádorové ochorenie lymfatického systému;
- melanóm (druh kožného nádoru);
- imunitné poruchy, ktoré môžu postihovať pľúca, kožu a lymfatické uzliny (najčastejšie sa prejavujú ako sarkoidóza);
- vaskulitída (zápal krvných ciev);
- trasenie;
- neuropatia;
- mozgová príhoda;
- dvojité videnie;
- strata sluchu, hučanie v ušiach;
- pocit nepravidelného tlkotu srdca, ako je preskakovanie srdca;
- srdcové ťažkosti, ktoré môžu spôsobiť dušnosť alebo opuchy členkov;
- infarkt myokardu;
- vydutina v stene hlavnej tepny, zápal a krvné zrazeniny v žilách, blokáda krvných ciev;
- ochorenia pľúc, spôsobujúce dušnosť (vrátane zápalu);
- pľúcna embólia (upchatie tepny v pľúcach);
- pleurálny výpotok (abnormálne nahromadenie tekutiny v pleurálnej dutine);
- zápal pankreasu, spôsobujúci ťažkú bolesť brucha a chrbta;
- ťažkosti s prehĺtaním;
- opuch tváre;
- zápal žľáz, žľázové kamene;
- stukovatenie pečene;
- nočné potenie;
- jazvy;
- abnormálne narušenie svalov;
- systémový lupus erythematosus (vrátane zápalu kože, srdca, pľúc, kĺbov a ďalších orgánových systémov);
- prerušovaný spánok;
- impotencia;
- zápal.

**Zriedkavé vedľajšie účinky** (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- leukémia (nádorové ochorenie postihujúce krv a kostnú dreň);
- ťažká alergická reakcia so šokom;
- skleróza multiplex;
- nervové poruchy (napr. zápal očnému nervu a Guillainov-Barrého syndróm, ktorý môže spôsobiť svalovú slabosť, abnormálne pocity, brnenie v rukách a hornej časti tela);
- zastavenie činnosti srdca;
- pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc);
- perforácia čreva;
- hepatitída;
- reaktivácia hepatitídy B;

- autoimunitná hepatitída (zápal pečene, spôsobený vlastným imunitným systémom tela);
- kožná vaskulitída (zápal krvných ciev v koži);
- Stevensov-Johnsonov syndróm (skoré príznaky zahŕňajú malátnosť, horúčku, bolesť hlavy a vyrážku);
- opuch tváre súvisiaci s alergickými reakciami;
- multiformný erytém (zápalová kožná vyrážka);
- lupusu podobný syndróm.

**Neznáme** (frekvenciu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov):

- hepatosplenický T-lymfóm (zriedkavé nádorové ochorenie krvi, ktoré je často smrteľné);
- karcinóm z Merkelových buniek (typ nádorového ochorenia kože);
- zlyhanie pečene;
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (prejavuje sa ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou).

Niektoré vedľajšie účinky pozorované pri adalimumabe sa neprejavujú žiadnymi príznakmi a dajú sa odhaliť len za pomoci krvných testov. Tieto zahŕňajú:

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- znížené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty červených krviniek;
- zvýšené hodnoty tukov v krvi;
- zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- zvýšené hodnoty bielych krviniek;
- znížené hodnoty krvných doštičiek;
- zvýšené hodnoty kyseliny močovej v krvi;
- abnormálne hladiny sodíka v krvi;
- znížené hodnoty vápnika v krvi;
- znížené hodnoty fosfátov v krvi;
- zvýšené hladiny cukru v krvi;
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi;
- prítomnosť autoprotilátok v krvi.

**Zriedkavé vedľajšie účinky** (môžu sa postihovať až 1 z 1 000 osôb):

- znížené hodnoty bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

**Neznáme** (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov):

- zlyhanie pečene.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať SOLYMBIC

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na etikete a obale po skratke EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C. Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Jednotlivé naplnené injekčné pero SOLYMBICU môžete uchovávať pri teplotách maximálne do 25 °C po dobu až 14 dní. Naplnené injekčné pero musí byť chránené pred svetlom, a ak ho nepoužijete do 14 dní, musí byť zlikvidované.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo SOLYMBIC obsahuje**

- Liečivo je adalimumab. Každé naplnené injekčné pero obsahuje 40 mg adalimumabu v 0,8 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú ľadová kyselina octová, sacharóza, polysorbát 80, hydroxid sodný a voda na injekciu.

### **Ako SOLYMBIC vyzerá a obsah balenia**

SOLYMBIC je číry a bezfarebný až žltkastý roztok.

Každé balenie obsahuje 1, 2, 4 alebo 6 jednorazových naplnených injekčných pier SureClick.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

Amgen Technology Ireland UC  
Pottery Road  
Dun Laoghaire  
Co Dublin  
Írsko

### **Výrobca**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### **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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

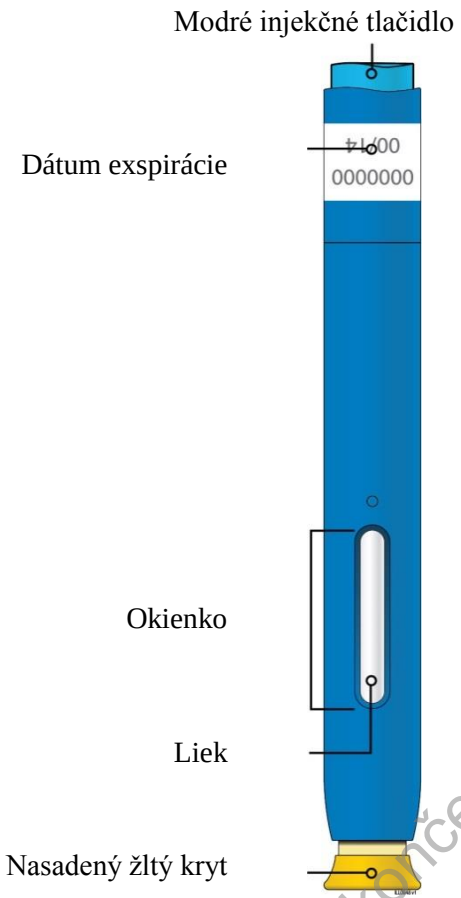
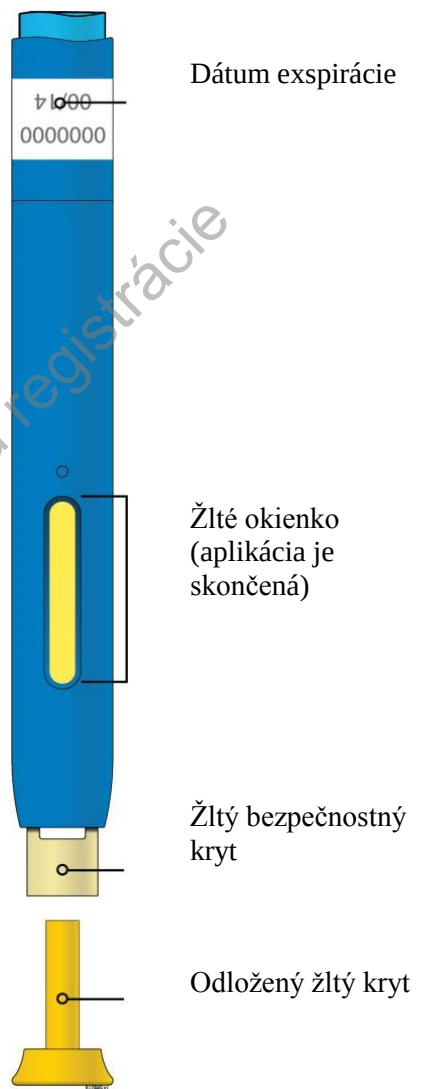
**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Pokyny na používanie:  
 SOLYMBIC jednorazové naplnené injekčné pero SureClick  
 Na subkutánne použitie

| Opis jednotlivých častí                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pred aplikáciou                                                                                                                                                                               | Po aplikácii                                                                                                                                                                                                   |
| <p>Modré injekčné tlačidlo</p> <p>Dátum expirácie</p> <p>Okienko</p> <p>Liek</p> <p>Nasadený žltý kryt</p>  | <p>Dátum expirácie</p> <p>Žlté okienko (aplikácia je skončená)</p> <p>Žltý bezpečnostný kryt</p> <p>Odložený žltý kryt</p>  |
| <b>Dôležité:</b> Ihla je vnútri                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                |



### Dôležité

**Pred použitím naplneného injekčného pera so SOLYMBICOM si prečítajte tieto dôležité informácie:**

#### Používanie vášho naplneného injekčného pera so SOLYMBICOM

- Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu sami, ak ste vy alebo váš opatrovateľ neboli osobitne poučení.
- **Nepoužívajte** naplnené injekčné pero so SOLYMBICOM, ak spadlo na tvrdý povrch. Časť naplneného injekčného pera so SOLYMBICOM sa mohla zlomiť, aj keď zlomené miesto nevidno. Použite novú naplnené injekčné pero so SOLYMBICOM.
- Kryt ihly naplneného injekčného pera so SOLYMBICOM je zhotovený zo suchého prírodného kaučuku, ktorý obsahuje latex. Ak ste alergický na latex, oznámte to svojmu lekárovi.

### 1. krok: Príprava

**A.** Z obalu vyberte jedno naplnené injekčné pero so SOLYMBICOM.

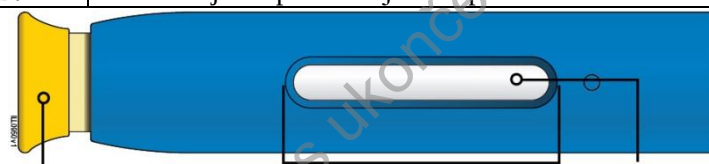
Opatrne zdvihnite naplnené injekčné pero rovno hore zo škatuľky.

Pôvodné balenie s nepoužitými naplnenými injekčnými perami vložte naspäť do chladničky.

Pre príjemnejšie podanie injekcie nechajte naplnené injekčné pero pred aplikáciou stáť pri izbovej teplote **15 až 30 minút**.

- Keď naplnené injekčné pero dosiahlo izbovú teplotu, **nekladajte** ho naspäť do chladničky.
- Na zohriatie naplneného injekčného pera **nepoužívajte** zdroje tepla, ako je horúca voda alebo mikrovlnná rúra.
- **Netraste** naplneným injekčným perom.
- **Neodstraňujte** ešte žltý kryt z naplneného injekčného pera.

**B.** Skontrolujte naplnené injekčné pero so SOLYMBICOM.



Žltý kryt  
nasadený

Okienko

Liek

**Overte, či liek v okienku je číry a nesfarbený až mierne žltý.**

- **Nepoužívajte** naplnené injekčné pero, ak:
  - je liek zakalený, má zmenenú farbu alebo obsahuje vločky či čiastočky.
  - nejaká časť vyzerá prasknutá alebo zlomená.
  - naplnené injekčné pero spadlo na tvrdý povrch.
  - chýba žltý kryt alebo nie je bezpečne nasadený.
  - uplynul dátum expirácie uvedený na štítku.

Vo všetkých prípadoch, použite nové naplnené injekčné pero.

|           |                                                         |
|-----------|---------------------------------------------------------|
| <b>C.</b> | Pripravte si všetky pomôcky potrebné na svoju injekciu. |
|-----------|---------------------------------------------------------|

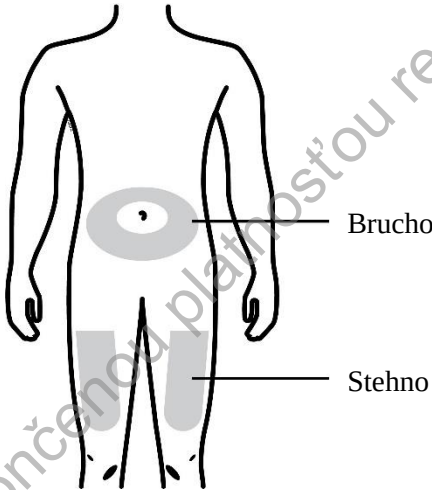
Ruky si dôkladne umyte mydlom a vodou.  
Na čistý, dobre osvetlený pracovný povrch položte nové naplnené injekčné pero.

Budete potrebovať aj tento ďalší materiál, pretože nie je súčasťou balenia:

- Liehové tampóny
- Kúsok vaty alebo štvorec gázy
- Náplast
- Kontajner na ostré predmety



|           |                                                   |
|-----------|---------------------------------------------------|
| <b>D.</b> | Pripravte a vyčistite si miesto podania injekcie. |
|-----------|---------------------------------------------------|



**Môžete použiť:**

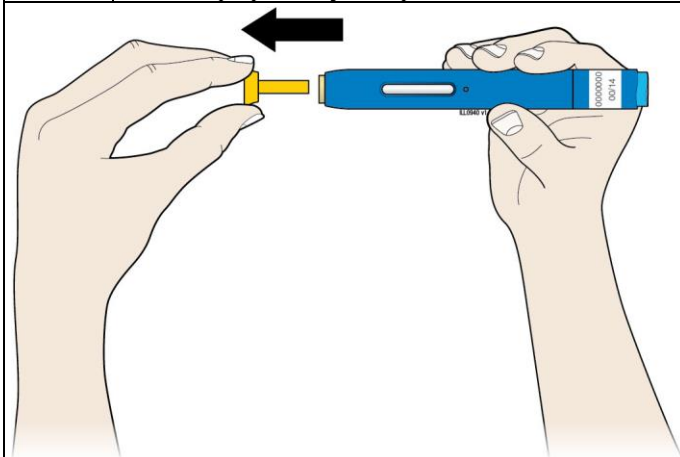
- Stehno
- Brucho okrem oblasti 5 centimetrov okolo pupka

Miesto podania injekcie vyčistite liehovým tampónom. Kožu nechajte vysušiť.

- Tejto oblasti sa už pred podaním injekcie **nedotýkajte**.
- Ak chcete použiť tú istú oblasť vpichu, injekciu neaplikujte na rovnaké miesto ako pri predchádzajúcej injekcii.
  - **Nepodávajte** injekciu do oblastí, kde je koža citlivá, s podliatinami, červená alebo stvrdnutá. Vyhýbajte sa aplikácii do oblastí s jazvami alebo so striami.
- Ak trpíte psoriázou, musíte sa vyhnúť aplikácii priamo do vyvýšených, zhrubnutých, červených alebo šupinatých škvŕn na koži alebo lézií.

## 2. krok: Dokončenie prípravy

**E.** Keď ste pripravený na aplikáciu, rovno odtiahnite žltý kryt.

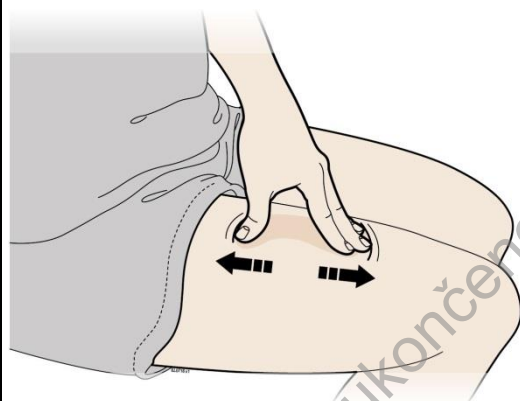


Je normálne, keď uvidíte kvapku tekutiny na hrote ihly alebo na konci žltého bezpečnostného krytu.

- Žltým krytom **neotáčajte** ani ho **neohýbajte**.
- **Nedávajte** žltý kryt späť na naplnené injekčné pero.
- **Neodstraňujte** žltý kryt z naplneného injekčného pera, pokiaľ nie ste pripravený na podanie.

**F.** Natiahnite alebo uchopte kožu v mieste vpichu, aby ste vytvorili pevný povrch.

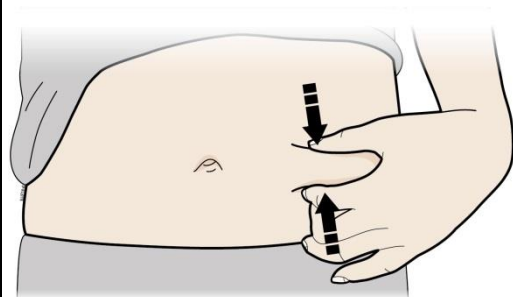
### Technika natiahnutia



Pohybom palca a prstov od seba kožu pevne natiahnite a dostanete napnutú oblasť širokú asi 5 centimetrov.

**ALEBO**

### Technika vytvorenia riasy

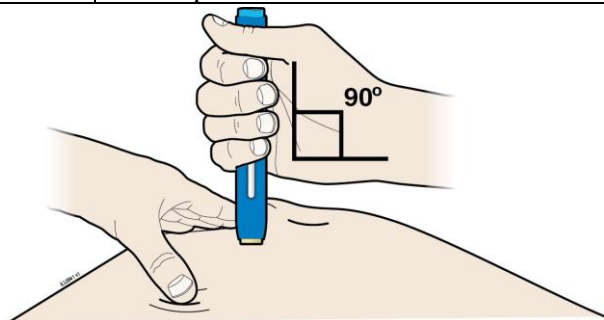


Kožu uchopte pevne medzi palec a prsty a vytvorte kožnú riasu širokú asi 5 centimetrov.

**Dôležité:** Natiahnutú kožu alebo kožnú riasu počas aplikácie stále držte.

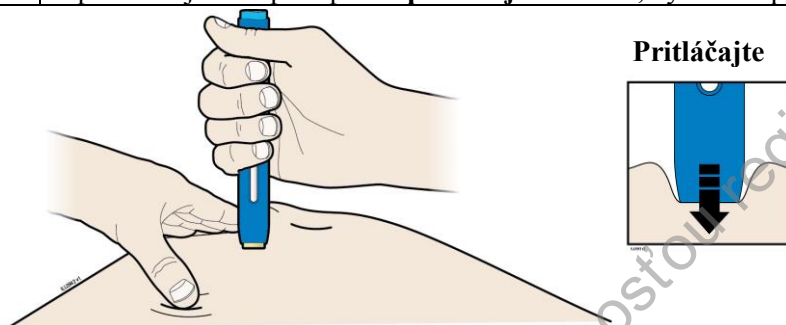
### 3. krok: Injekčná aplikácia

- G.** Natiahnutú kožu alebo riasu držte. Naplnené injekčné pero bez žltého krytu **priložte** na kožu v 90-stupňovom uhle.



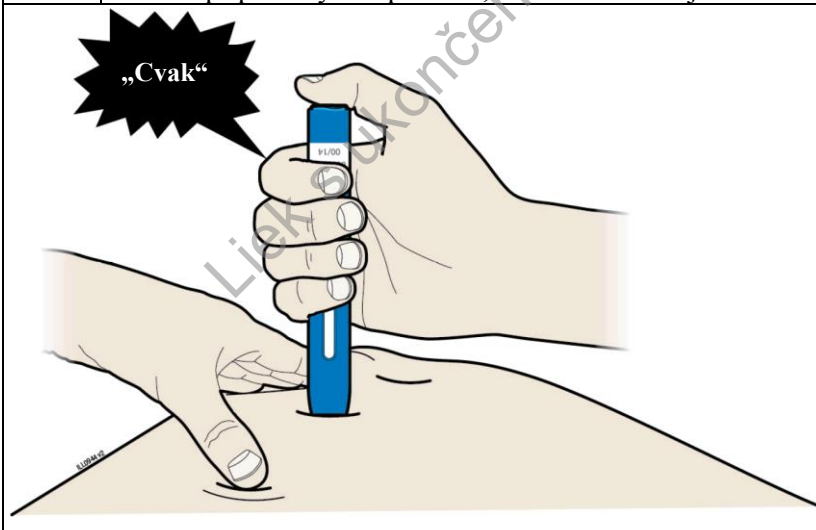
**Dôležité:** Modrého injekčného tlačidla sa ešte nedotýkajte.

- H.** Naplnené injekčné pero pevne **pritláčajte** na kožu, kým sa neprestane hýbať.

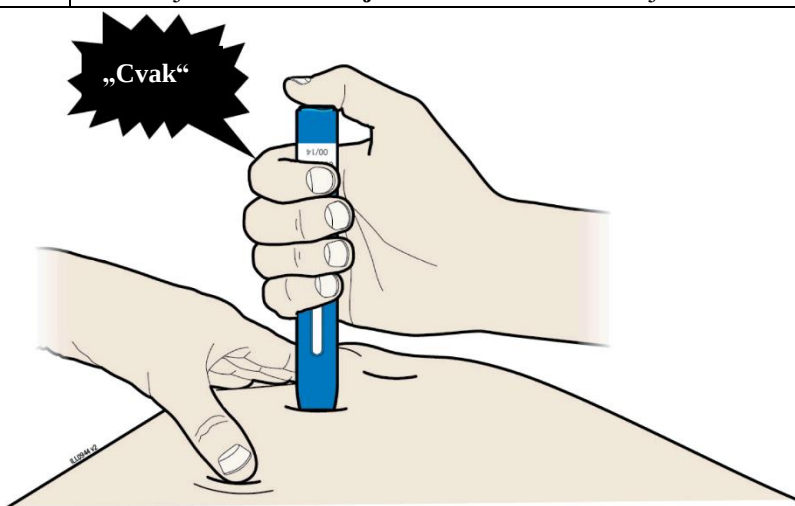


**Dôležité:** Celý čas musíte naplnené injekčné pero tlačiť dole, ale modrého injekčného tlačidla sa nedotýkajte, kým nie ste pripravený na aplikáciu.

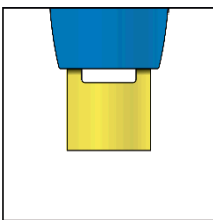
- I.** Keď ste pripravený na aplikáciu, **stlačte** modré injekčné tlačidlo.



**J.** Počas injekcie **udržiavajte** tlak na kožu. Vaša injekcia trvala asi 10 sekúnd.



Po aplikovaní injekcie okienko zožltne



**Poznámka:** Po vybratí naplneného injekčného pera z pokožky sa ihla automaticky zasunie.

**Dôležité:** Ak po vybratí naplneného injekčného pera okienko nezožltne alebo ak sa zdá, že liek sa ešte stále podáva, znamená to, že ste nedostali plnú dávku. Ihneď sa skontaktujte so svojím lekárom.

#### 4. krok: Ukončenie

**K.** Použité naplnené injekčné pero a žltý kryt zlikvidujte.



- Použité naplnené injekčné pero hneď po použití vložte do kontajnera na ostré predmety. Naplnené injekčné pero **neodhadzujte (neodstraňujte)** do domového odpadu.
- Lieky sa majú likvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.
- Naplnené injekčné pero **nepoužívajte** opakovane.
- Naplnené injekčné pero ani kontajner na ostré predmety **nerecyklujte a neodhadzujte** do domového odpadu.

**Dôležité:** Kontajner na ostré predmety vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

|                                                                                                                                                         |                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>L.</b>                                                                                                                                               | Skontrolujte miesto vpichu. |
| Ak spozorujete krv, pritlačte kúsok vaty alebo štvorec gázy na miesto vpichu. Miesto vpichu <b>nemasírujte</b> . V prípade potreby prelepte náplast'ou. |                             |

Liek s ukončenou platnosťou registrácie