

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

SOLYMBIC 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

SOLYMBIC 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 20 mg adalimumaba v 0,4 ml (50 mg/ml) raztopine.

SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml (50 mg/ml) raztopine.

SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml (50 mg/ml) raztopine.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

SOLYMBIC 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
raztopina za injiciranje

SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (SureClick)
raztopina za injiciranje

Bistra in brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo SOLYMBIC je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- Zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča antirevmatična zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten.

- Zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata.

Zdravilo SOLYMBIC je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Rentgensko slikanje je pokazalo, da zdravilo SOLYMBIC upočasni hitrost napredovanja prizadetosti sklepov in izboljša telesno funkcijo, kadar se uporablja v kombinaciji z metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo SOLYMBIC je indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za konvencionalno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo SOLYMBIC je indicirano za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na konvencionalno terapijo ne odzovejo ustrezno.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Zdravilo SOLYMBIC je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, toda z objektivnimi znaki vnetja s povišanimi CRP in/ali MRI, ki so nezadostno reagirali na ali ne prenašajo nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Psoriatični artritis

Zdravilo SOLYMBIC je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki ni bil ustrezen. Rentgensko slikanje je pokazalo, da zdravilo SOLYMBIC upočasni hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov pri bolnikih s poliartrikularnimi, simetričnimi podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1) in izboljša telesno funkcijo.

Psoriza

Zdravilo SOLYMBIC je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psorize v plakih pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Psoriza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo SOLYMBIC je indicirano za zdravljenje hude psorize v plakih pri otrocih in mladostnikih od 4. leta starosti, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapije.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Zdravilo SOLYMBIC je indicirano za zdravljenje aktivne zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (acne inversa) pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko HS zdravljenje.

Crohnova bolezen

Zdravilo SOLYMBIC je indicirano za zdravljenje zmerne do hude aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom, ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo SOLYMBIC je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo, kortikosteroidom in imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za tako zdravljenje.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo SOLYMBIC je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno na običajno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Uveitis

Zdravilo SOLYMBIC je indicirano za zdravljenje heinfekcijskega intermediarnega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje s kortikosteroidi, pri bolnikih s potrebo po zmanjšani uporabi kortikosteroidov ali pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje s kortikosteroidi neprimerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom SOLYMBIC mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezenskih stanj, za katere je zdravilo SOLYMBIC indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom SOLYMBIC, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnike.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo SOLYMBIC lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila).

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek zdravila SOLYMBIC za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji. Med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC je treba še naprej uporabljati metotreksat.

Med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC je mogoče nadaljevati z uporabo glukokortikoidov, salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim odziv na zdravilo zmanjša, koristi zvečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden.

Razpoložljivi podatki o adalimumabu kažejo, da se klinični odziv običajno pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem času ne odzove na zdravljenje je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Prekinitev uporabe

Potrebna je lahko prekinitev uporabe, npr. pred operacijo ali če se pojavi resna okužba.

Zdravilo SOLYMBIC bi moralo po ponovni uvedbi, ki je sledila prekinitvi za 70 dni ali več, doseglo enako velik klinični odziv in je imelo podobne varnostne značilnosti kot pred prekinitvijo.

Ankilozirajoči spondilitis, aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS in psoriatični artritis

Priporočeni odmerek zdravila SOLYMBIC pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS in pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba, apliciran v enkratni subkutani injekciji vsak drugi teden.

Za vse zgornje indikacije razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv ponavadi pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba ponovno skrbno razmisliti, ali naj nadaljujejo zdravljenje.

Psoriaza

Priporočeno odmerjanje zdravila SOLYMBIC za odrasle bolnike je začetni odmerek 80 mg subkutano in nato 40 mg subkutano vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku.

Če se bolnik med tem obdobjem ne odzove, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 16 tednov potreben natančen ponoven razmislek.

Od 16. tedna dalje bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravljenje lahko koristi povečanje pogostnosti odmerjanja na 40 mg vsak teden. Koristi in tveganja nadaljevanja tedenskega zdravljenja je treba ponovno natančno pretehtati pri bolniku z nezadostnim odzivom na zdravljenje po povečanju pogostnosti odmerjanja (glejte poglavje 5.1). Če je dosežen zadosten odziv na zdravljenje s povečano pogostnostjo odmerjanja, se lahko odmerek pozneje zmanjša na 40 mg vsak drugi teden.

Hidradenitis suppurativa

Priporočena shema odmerjanja zdravila SOLYMBIC pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg na 1. dan (apliciran v obliki štirih 40 mg injiciranj na dan ali z dvema 40 mg injiciranjema na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje na 15. dan (apliciran v obliki dveh 40 mg injiciranj v enem dnevu). Čez dva tedna (29. dan) nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden. Med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporoča se, da med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC bolnik vsakodnevno izpira HS lezije s topikalnim antiseptikom.

Če se bolniku stanje po 12. tednih ne izboljša, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 12 tednov potreben natančen ponoven premislek.

Če je potrebno z zdravljenjem prekiniti, lahko ponovno uvedete zdravljenje z zdravilom SOLYMBIC odmerkom 40 mg vsak teden (glejte poglavje 5.1).

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično pretehtati (glejte poglavje 5.1).

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja zdravila SOLYMBIC med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo 80 mg 0. teden in nato 40 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, lahko uporabite shemo 160 mg 0. teden (odmerek lahko aplicirate s štirimi injiciranjmi na en dan ali z dvema injiciranjema na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden. Ob tem se je potrebno zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati zdravilo SOLYMBIC, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče zdravilo SOLYMBIC znova uvesti. Izkušeni s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem, je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim odziv zmanjša, lahko koristi pogostejše odmerjanje zdravila SOLYMBIC na 40 mg vsak teden.

Nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba nadaljevanje zdravljenja dobro pretehtati.

Ulcerozni kolitis

Priporočena shema odmerjanja zdravila SOLYMBIC med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom 160 mg 0. teden (odmerek se lahko da v štirih injekcijah v enem dnevu ali v dveh injekcijah na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden. Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim odziv zmanjša, lahko koristi povečanje pogostnosti odmerjanja zdravila SOLYMBIC na 40 mg vsak teden.

Klinični odziv je po navadi dosežen v 2-8 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC ni priporočljivo nadaljevati.

Uveitis

Priporočeni začetni odmerek zdravila SOLYMBIC za odrasle bolnike z uveitisom je 80 mg, čemur sledi 40 mg odmerkov vsak drugi teden, ki se ga začne dajati en teden po začetnem odmerku. O začetku zdravljenja samo z adalimumabom so izkušnje omejene. Zdravljenje z zdravilom SOLYMBIC se lahko začne v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali z drugimi nebiološkimi imunomodulatorji. Kortikosteroide, ki se jih daje sočasno, se lahko postopoma ukinja v skladu s klinično prakso, z začetkom dva tedna po začetku zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC.

Priporočljivo je, da se vsako leto ocenijo koristi in tveganja nadaljnjega dolgotrajnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvarjena funkcija ledvic in/ali jeter

Adalimumaba pri tej populaciji bolnikov niso preučili. Priporočila glede odmerjanja niso možna.

Pediatrična populacija

Zdravilo SOLYMBIC je na voljo le kot 20 mg in 40 mg napolnjena injekcijska brizga in kot 40 mg napolnjen injekcijski peresnik. Zdravila SOLYMBIC ni možno dati pediatričnim bolnikom, ki morajo prejeti manj kot polni 20 mg ali 40 mg odmerek. Če je potreben drugačen odmerek, je treba uporabiti druga zdravila z adalimumabom, ki imajo takšno možnost odmerka.

Artritis, povezan z entezitisom

Priporočeni odmerek zdravila SOLYMBIC pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih 6 let in več, je 24 mg/m² telesne površine do največjega posamičnega odmerka 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v subkutani injekciji. Volumen za injiciranje se določi glede na bolnikovo višino in telesno maso (glejte preglednico 1).

Adalimumaba niso preučevali pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih manj kot 6 let.

Preglednica 1. Odmerek zdravila SOLYMBIC v miligramih (mg) glede na višino in telesno maso bolnikov za artritis, povezan z entezitisom

Višina (cm)	Celotna telesna masa (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*	

* Največji enkratni odmerek je 40 mg (0,8 ml)

- Ni primerno, zdravilo SOLYMBIC je na voljo le kot 20 mg in 40 mg napolnjena injekcijska brizga in kot 40 mg napolnjen injekcijski peresnik

Psoriza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila SOLYMBIC je 0,8 mg na kilogram telesne mase (do največ 40 mg na odmerek), ki se ga v primeru prvih dveh odmerkov injicira subkutano enkrat na teden, nato pa vsak drugi teden. O neprekinjenem zdravljenju po 16. tednu je treba skrbno premisliti pri bolniku, ki se v tem obdobju ni odzval na zdravljenje.

Če je indicirano vnovično zdravljenje z zdravilom SOLYMBIC, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljenja.

Varnost adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s psorizo v plakih je bila ocenjena za povprečno obdobje 13 mesecev.

Bolnikom, starim več kot 4 leta, vendar s telesno maso manj kot 23 kg ali med 29 in 46 kg, tega zdravila ni mogoče odmeriti. Uporaba adalimumaba pri bolnikih, starih manj kot 4 leta, v tej indikaciji ni primerna.

Dani odmerek se določi glede na telesno maso bolnika (glejte preglednico 2).

Preglednica 2. Odmerek zdravila SOLYMBIC v miligramih (mg) glede na telesno maso bolnikov s pediatrično psorizo

Telesna masa (kg)	Odmerek za pediatrično psorizo
13–16	-
17–22	-
23–28	20 mg
29–34	-
35–40	-
41–46	-
47+	40 mg

- Ni primerno, zdravilo SOLYMBIC je na voljo le kot 20 mg in 40 mg napolnjena injekcijska brizga in kot 40 mg napolnjen injekcijski peresnik.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih < 40 kg:

Priporočeni uvodni odmerek zdravila SOLYMBIC pri pediatričnih bolnikih s hudo Crohnovo boleznijo je 40 mg 0. teden, ki mu sledi 20 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, se lahko uporabi 80 mg 0. teden (odmerek se lahko da kot dve injekciji v enem dnevu) in 40 mg 2. teden, vendar se je potrebno zavedati, da je tveganje za neželene učinke lahko večje ob uporabi višjih uvodnih odmerkov.

Po uvodnem zdravljenju je priporočeni odmerek 20 mg vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije. Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se lahko poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg zdravila SOLYMBIC vsak teden.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih ≥ 40 kg:

Priporočeni uvodni odmerek zdravila SOLYMBIC pri pediatričnih bolnikih s hudo Crohnovo boleznijo je 80 mg 0. teden, ki mu sledi 40 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, se lahko uporabi 160 mg 0. teden (odmerek se lahko odmeri kot štiri injekcije v enem dnevu ali kot dve injekciji v enem dnevu dva zaporedna dneva) in 80 mg 2. teden, vendar se je potrebno zavedati, da je tveganje za neželene učinke lahko večje ob uporabi višjih uvodnih odmerkov.

Po uvodnem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije. Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se lahko poveča pogostnost odmerjanja na 40 mg zdravila SOLYMBIC vsak teden.

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 12. tedna, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 6 let, v tej indikaciji ni primerna.

Hidradenitis suppurativa pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost adalimumaba pri otrocih, starih 12-17 let, za hidradenitis suppurativa ni bila potrjena. Podatkov ni na voljo. Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 12 let, v tej indikaciji ni primerna.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost adalimumaba pri otrocih, starih 4-17 let, ni bila potrjena. Podatkov ni na voljo. Uporaba adalimumaba pri otrocih, starih manj kot 4 leta, v tej indikaciji ni primerna.

Psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankiloznim spondilitisom

Uporaba adalimumaba pri pediatrični populaciji pri indikacijah ankilozni spondilitis in psoriatični artritis ni primerna.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost adalimumaba pri otrocih starih 2-17 let nista bili dokazani. Na voljo ni nobenih podatkov.

Način uporabe

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja kot subkutana injekcija. Podrobna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

40 mg peresnik ter 20 mg in 40 mg napolnjeni injekcijski brizgi so na voljo za bolnike za dajanje polnega 20 mg ali 40 mg odmerka.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Z namenom, da bi izboljšali sledljivost bioloških zdravil, morata biti zaščiteno ime in številka serije uporabljenega zdravila jasno zabeležena.

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste TNF, so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena pljučna funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolnike je zato treba pred, med in po zdravljenju z zdravilom SOLYMBIC natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane. Pred začetkom zdravljenja je treba tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC pretehtati pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi, in bolnikih, ki so potovali na območja, kjer obstaja veliko tveganje tuberkuloze ali endemičnih mikoz, npr. histoplazmoze, kokcidioidomikoze ali blastomikoze (glejte *Oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati in opraviti morajo popolno diagnostično obravnavo. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila SOLYMBIC prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila SOLYMBIC je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so bile opisane resne okužbe, vključno s sepsa, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb, kot so npr. listerioza, legioneloza in pnevmocistična okužba.

Med drugimi resnimi okužbami, zabeleženimi v kliničnih preskušanjih, so bile pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno oceno bolnikove anamneze tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z ljudmi z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave (tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov) (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo in rezultate teh preiskav je priporočljivo vpisati v opozorilno kartico za bolnika. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabeledih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba korist in tveganje zdravljenja zelo natančno pretehtati.

Če se sumi na latentno tuberkulozo, se je potrebno posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če se ugotovi latentna tuberkuloza, se mora pred uvedbo zdravila SOLYMBIC začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja se mora pred uvedbo zdravila SOLYMBIC razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo kljub negativnemu testu za tuberkulozo in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju za tuberkulozo, so se pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, pojavili primeri reaktivacije tuberkuloze. Nekaterim bolnikom, ki so bili uspešno zdravljeni zaradi aktivne tuberkuloze, se je med terapijo z adalimumabom ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje teže, nekoliko zvišano telesno temperaturo).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso pojavljale vedno, zato je v primerih njihovega nastanka prihajalo do zamud pri ustreznem zdravljenju, kar je včasih povzročilo smrt.

Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druga sistemska bolezen (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila SOLYMBIC nemudoma prekiniti. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega protimikotičnega zdravljenja potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacijo hepatitisa B so opazali pri bolnikih, ki so dobivali antagonist TNF (vključno z adalimumabom) in ki so bili kronični nosilci virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki so pozitivni na okužbo s hepatitisom B, se priporoča posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje okužb s hepatitisom B.

Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom SOLYMBIC, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo zdravila SOLYMBIC prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF), z adalimumabom vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barré-jevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila SOLYMBIC pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega ali perifernega živčevja je potrebna previdnost; če se razvije katera od teh bolezni, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

V kliničnih študijah so bile redke resne alergijske reakcije, povezane z adalimumabom. Z adalimumabom povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi adalimumaba so prejeli poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila SOLYMBIC nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Suha naravna guma

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi ali peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Imunosupresija

V študiji 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z adalimumabom, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih preizkušanj z adalimumabom z antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri

levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični limfom celic T. Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi adalimumaba so se nekateri od hepatospleničnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in zdravila SOLYMBIC. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo SOLYMBIC, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih bi se zdravljenje z adalimumabom nadaljevalo po pojavu malignoma, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z zdravilom SOLYMBIC pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazom, ki so kdaj prejeli PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merkelovih celic pri bolnikih, zdravljenih z TNF-antagonisti, vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, drugega antagonista TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo adalimumaba so poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo zdravila SOLYMBIC pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom SOLYMBIC.

Cepjenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo SOLYMBIC, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni zdravilu SOLYMBIC in utero, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji zdravila SOLYMBIC med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični študiji z drugim antagonistom TNF so opazali poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so prav tako poročali pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo SOLYMBIC uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo SOLYMBIC kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom SOLYMBIC prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom SOLYMBIC lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju z zdravilom SOLYMBIC pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in drugega antagonista TNF, etanercepta, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija zdravila SOLYMBIC in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila SOLYMBIC z drugimi biološkimi DMARDS (t.j. anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z adalimumabom opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da adalimumab ne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši bolniki

Pri bolnikih nad 65 let, ki so prejeli adalimumab, je bila pogostost resnih okužb večja (3,7 %) kot pri tistih pod 65 let starosti (1,5 %). Nekateri so imeli smrtni izid. Posebna pozornost glede tveganja okužb je potrebna pri zdravljenju starejših.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Adalimumab so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so adalimumab jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so jo jemali hkrati z metotreksatom. Če je bil adalimumab uporabljen skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba adalimumaba brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija zdravila SOLYMBIC in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

Kombinacija zdravila SOLYMBIC in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo za preprečitev nosečnosti uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom SOLYMBIC.

Nosečnost

Za adalimumab so na voljo omejeni klinični podatki od nosečnic, ki so bile izpostavljene zdravilu.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNF α , bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Uporaba zdravila SOLYMBIC med nosečnostjo ni priporočljiva.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se adalimumab izloča v materinem mleku in ali se po zaužitju sistemsko absorbira.

Ker se človeški imunoglobulini izločajo v mleku, ženske ne smejo dojiti vsaj pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom SOLYMBIC.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo SOLYMBIC ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Po dajanju zdravila SOLYMBIC se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Adalimumab so raziskali pri 9506 bolnikih v kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z enteзитisom), aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. Kontrolirane študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6089 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali adalimumab, in 3801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, kontroliranim delom študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, je bil 5,9 % v skupini, ki je prejela adalimumab, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje poročani neželeni učinki so okužbe (kot je nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in sinusitis), reakcije na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobol in mišičnoskeletna bolečina.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z adalimumabom. TNF-antagonisti, kot je zdravilo SOLYMBIC, prizadanejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku.

Pri uporabi adalimumaba so poročali tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepo, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženih pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov je osnovan na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja zdravila in jih razvršča po organskih sistemih in pogostnosti v preglednici 3, spodaj: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 3. Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepsom, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe centralnega živčevja (vključno z virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokidioidomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis ¹⁾
Benigne, maligne in neopredeljene	pogosti	karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom,)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*		benigni tumor
	občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), melanom**
	redki	levkemija ¹⁾
	neznana pogostnost	karcinom Merkelovih celic (nevroendokrini karcinom kože) ¹⁾
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	redki	anafilaksa ¹⁾
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokalemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfotemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipoastezijo), migrena, stisnenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki ¹⁾ , tremor, nevropatija
	redki	multipla skleroza demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, sindrom Guillain-Barré) ¹⁾
Očesne bolezni	pogosti	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis, vnetje veke, otekanje oči
	občasni	diplopija
	pogosti	vertigo

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti	tahikardija
	občasni	miokardni infarkt ¹⁾ , aritmija, kongestivno srčno popuščanje
	redki	zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	občasni	aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti	astma, dispneja, kašelj
	občasni	pljučni embolizem ¹⁾ , intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralna efuzija ¹⁾
	redki	pljučna fibroza ¹⁾
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija ¹⁾
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holecistitisa, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina v krvi
	redki	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ , avtoimunski hepatitis ¹⁾
	neznana pogostnost	odpoved jeter ¹⁾
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	pogosti	poslabšanje ali pojav psoriaze (vključno s palmplantarno pustularno psoriaro) ¹⁾ , urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), oniholiza, čezmerno znojenje, alopecija ¹⁾ , srbenje

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem ¹⁾ , sindrom Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kožni vaskulitis ¹⁾
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa ¹⁾
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom podoben lupusu ¹⁾
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	občasni	nokturija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranja)
	pogosti	bolečina v prsih, edemi, povišana telesna temperatura ¹⁾
	občasni	vnetje
Preiskave*	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

* Nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8

** Vključno pri podaljšanih študijah brez placeba

¹⁾Vključno s podatki iz spontanega poročanja

Hidradenitis suppurativa

Varnostni profil bolnikov s HS, ki so bili tedensko zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Varnostni profil za bolnike z uveitisom, ki so bili vsak drugi teden zdravljeni z adalimumabom, je v skladu z znanim varnostnim profilom adalimumaba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe na mestu injiciranja

V kontroliranih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 12,9 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab, in 7,2 % bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V kontroliranih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinusitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z adalimumabom.

Incidenca resnih okužb je bila 0,04 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,03 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V kontroliranih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z adalimumabom so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušnji adalimumaba zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju adalimumaba pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazo v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov.

V kontroliranih delih preskušanj, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet adalimumaba pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opazili z deležem (95 % interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolnikov-let med 5291 bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov-let med 3444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95 % interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali adalimumab, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene nadaljevalne študije z adalimumabom z medianim trajanjem približno 3,3 leta s 6427 bolniki in prek 26439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1000 bolnikov-let.

V obdobju trženja zdravila od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil zabeležen delež malignomov približno 2,7 na 1000 bolnikov-let zdravljenja. Ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I–V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protiteles proti jedrnim antigenom po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov adalimumaba in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih z adalimumabom. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, so se zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN (Upper Limits of Normal – zgornja normalna meja) pojavila pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, so se zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavila pri 6,1 % bolnikov zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN se niso pojavila v preskušanju faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 0,9 % bolnikov zdravljenih z adalimumabom in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT $\geq 3 \times$ ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejeli imunosupresive ob začetku preskušanja.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z adalimumabom pri bolnikih s psoriaro s plaki in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT $\geq 3 \times$ ULN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do nobenih zvišanj $ALT \geq 3 \times ULN$ ni prišlo v preskušanju faze 3 z adalimumabom pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih.

V kontroliranih preskušanjih z adalimumabom (v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 80 mg v 2. tednu in potem 40 mg vsak teden z začetkom v 4. tednu) pri bolnikih s hidradenitis suppurativa in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 16 tednov, se je zvišanje $ALT \geq 3 \times ULN$ pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih z adalimumabom (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri bolnikih z uveitisom do 80 tednov, z mediano izpostavljenostjo 166,5 dni pri bolnikih zdravljenih z adalimumabom in 105,0 dni pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje $ALT \geq 3 \times ULN$ pojavilo pri 2,4 % bolnikov zdravljenih z adalimumabom in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

Bolniki z zvišanim ALT, ne glede na indikacijo v kliničnih preskušanjih, so bili asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnim zdravljenjem. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila poročali tako o jetrni odpovedi kot tudi o manj hudih boleznih jeter, ki lahko vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom, pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Chronove bolezni pri odraslih so pri sočasni uporabi adalimumaba in azatioprina/6-merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih in resnih z okužbo povezanih neželenih dogodkov kot pri zdravljenju samo z adalimumabom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg, kar je približno 15-kraten priporočen odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α), oznaka ATC: L04AB04.

Zdravilo SOLYMBIC je biološko podobno zdravilo. Podrobnejše informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske Agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z adalimumabom so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opažali hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi adalimumaba se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Z adalimumabom zdravljenim bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri bolnikih s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z adalimumabom. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno z bistvenim zmanjšanjem ekspresije TNF α . Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so adalimumab ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost adalimumaba so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg adalimumaba ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjeno 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg adalimumaba v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg adalimumaba, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg adalimumaba in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg adalimumaba/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki lahko pred tem še niso prejeli imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil ali pa so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod

pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg adalimumaba ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do zelo aktiven zgojen revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden.

Primarna končna točka v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarna končna točka v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarna končna točka študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 4.

Preglednica 4: Odziv po ACR v študijah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

Odziv	Študija revmatoidnega artritisa I ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa II ^{a**}		Študija revmatoidnega artritisa III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	4,5 %	23,2 %

^a Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih in študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih

^b 40 mg adalimumaba vsak drugi teden

^c MTX = metotreksat

^{**}p < 0,01, adalimumab v prim. s placebom;

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečin in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo ($p < 0,001$).

V študijah revmatoidnega artritisa I - IV so z adalimumabom zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejšo in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z adalimumabom, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 5).

Preglednica 5. Odzivi ACR v študiji revmatoidnega artritisa V (odstotek bolnikov)

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

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 102 bolnika (60,0 %) sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo ($\text{DAS28} < 2,6$) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z adalimumabom/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali adalimumab v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri

bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z adalimumabom in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z adalimumabom ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$).

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali adalimumab, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene ("Total Sharp Score (TSS)") in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 6) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 6. Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III

	placebo/MTX ^a	adalimumab /MTX 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX- adalimumab/ MTX (95 % interval zaupanja ^b)	Vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Ocena ZSS ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^ametotreksat

^b95% intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in adalimumabom

^cna podlagi analize rangov

^dzožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 7).

Preglednica 7. Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

	MTX n = 257 (95 % interval zaupanja)	adalimumab n = 274 (95 % interval zaupanja)	adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval zaupanja)	Vrednost p^a	Vrednost p^b	Vrednost p^c
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	< 0,151

^a Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

^b Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in kombinirane terapije z adalimumabom/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U

^c Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z adalimumabom in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z adalimumabom in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča $\leq 0,5$) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemale monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, $p < 0,001$) ali monoterapijo z adalimumabom (50,7 %, $p < 0,002$, oz. 44,5 %, $p < 0,001$).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z adalimumabom in kombinacijo adalimumab/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31,3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami adalimumaba izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (*Short Form Health Survey*) za vse odmerke/scheme adalimumaba v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkom za področje bolečin in vitalnosti za odmere 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze

zdravljenja. Do 156. tedna (36. meseca) se je ocenjevalo izboljšanje kvalitete življenja, ki se je v tem času tudi ohranilo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z adalimumabom in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ($p < 0,001$) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z adalimumabom; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Artritis, povezan z entezitisom

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitisom. Bolniki so bili randomizirani za prejetje bodisi 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejeli 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim zmanjšanjem za -62,6 % (mediana sprememba -88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejela adalimumab v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejela placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu pri 26 od 31 (84 %) bolnikov, ki so prejeli adalimumab in so ostali v študiji. Čeprav ni statistično značilno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Pediatric ACR 50 in Pediatric ACR 70.

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Adalimumab 40 mg so vsak drugi teden ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri 393 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (povprečna izhodiščna ocena aktivnosti bolezni [indeks BASDAI (Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)] je bil v vseh skupinah 6,3), ki se niso odzvali ustrezno na konvencionalno terapijo. Devetinsedemdeset (20,1 %) bolnikov je sočasno dobivalo imunomodulacijska antirevmatična zdravila, 37 (9,4 %) bolnikov pa glukokortikoide. Slepjenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, do največ dodatnih 28 tednov. Preiskovanci ($n = 215$, 54,7 %), ki 12. ali 16. ali 20. teden niso dosegli ASAS 20, so začeli v predčasni odprti fazi dobivati 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, v poznejših statističnih analizah dvojno slepe faze pa so bili obravnavani kot neodzivni bolniki.

Rezultati obsežnejše študije pri ankilozirajočem spondilitisu I pri 315 bolnikih so pri bolnikih, ki so dobivali adalimumab, pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov ankilozirajočega spondilitisa v primerjavi s placebom. Značilen odziv so najprej opazili po 2 tednih in se je ohranil do 24. tedna (preglednica 8).

Preglednica 8. Odzivi učinkovitosti v študiji pri ankilozirajočem spondilitisu, kontrolirani s placebom - študija I zmanjšanje znakov in simptomov

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

***, ** Statistično značilno pri $p < 0,001$, $< 0,01$ za vse primerjave med adalimumabom in placebom po 2, 12 in 24 tednih

^a Ocene pri ankilozirajočem spondilitisu (*Assessments in Ankylosing Spondylitis*)

^b Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolniki, ki so dobivali adalimumab, so imeli po 12 tednih značilno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) SF36 in ASQoL (Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu – *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri ankilozirajočem spondilitisu II pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so proučili v randomizirani, 12 tednov trajajoči, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 185 bolnikih z aktivnim ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom (srednja vrednost aktivnosti bolezni [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] je bila 6,4 pri bolnikih zdravljenih z adalimumabom in 6,5 pri bolnikih na placebu), ki so nezadostno reagirali na ali niso prenašali vsaj enega NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID.

33 (18 %) bolnikov je bilo na začetku sočasno zdravljenih z modifikatorji bolezni ali protirevmatskimi zdravili in 146 (79 %) bolnikov z nesteroidnimi antirevmatikami. Dvojno slepi periodi je sledila odprta perioda, v kateri so bolniki prejeli adalimumab 40 mg vsak drugi teden subkutano do dodatnih 144 tednov. Rezultati po 12. tednu so pokazali statistično pomembno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega ne-radiografskega aksialnega spondiloaritisa pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom v primerjavi s placebom (preglednica 9).

Preglednica 9. Odziv učinkovitosti v s placebom kontrolirani Axial SpA študiji

Dvojno slepa Odziv v 12. tednu	placebo N = 94	adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delno izboljšanje	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolezen	4 %	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroiliakalnih sklepov ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI hrbtenjače ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^aASAS = ocena v spondiloartritičnem mednarodnem združenju (Assessments in Spondyloarthritis International Society)

^bBASDAI = Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

^cASDAS = ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

^dpovprečna sprememba od začetka zdravljenja

^en=91 placebo in n=87 adalimumab

^fhs-CRP = C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo (high sensitivity C-Reactive Protein) (mg/l)

^gn=73 placebo in n=70 adalimumab

^hSPARCC = Kanadski raziskovalni konzorcij za spondiloartritis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

ⁱn=84 placebo in adalimumab

^jn=82 placebo in n=85 adalimumab

***, **, * Statistično pomembno pri $p < 0,001$, $< 0,01$ in

$< 0,05$, v tem zaporedju, za vse primerjave med adalimumabom in placebom.

Pri podaljšanih študijah brez placeba se je pri zdravljenju z adalimumabom izboljšanje znakov in simptomov ohranjalo do 156. tedna.

Zaviranje vnetja

Statistično izboljšanje znakov vnetja, merjenih s C-reaktivnim proteinom z veliko občutljivostjo (hs-CRP) in z magnetno resonanco (MRI) sakroiliakalnih sklepov in hrbtenice, se je ohranilo pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, do 156. tedna oz. do 104. tedna, v tem zaporedju.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so ocenjevali s pomočjo vprašalnikov HAQ-S in SF-36. Adalimumab je pokazal statistično večje izboljšanje skupnega števila točk v HAQ-S vprašalniku in točk v telesno komponenti (Physical Component Score (PCS)) v SF-36 vprašalniku od začetka do 12. tedna v primerjavi s placebom. Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije se je pri podaljšanih študijah brez placeba ohranjalo do 156. tedna.

Psoriatični artritis

Uporabo adalimumaba 40 mg vsak drugi teden so pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim psoriatičnim artritisom proučili v dveh s placebom kontroliranih študijah, študijah pri psoriatičnem artritisu I in II. Študija pri psoriatičnem artritisu I je trajala 24 tednov. V njej so zdravili 313 odraslih, ki

se niso ustrezno odzvali na terapijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili; približno 50 % od teh je jemalo metotreksat. Študija pri psoriatičnem artritisu II je trajala 12 tednov. V njej so zdravili 100 bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na imunomodulirajočo terapijo. Po koncu obeh študij so 383 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno študijo, med katero so bolniki dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden.

Zaradi majhnega števila proučenih bolnikov ni dovolj dokazov o učinkovitosti adalimumaba pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno ankilozirajočemu spondilitisu.

Preglednica 10. Odziv ACR v študijah pri psoriatičnem artritisu, kontroliranih s placebo (odstotek bolnikov)

Odziv	Študija pri psoriatičnem artritisu I		Študija pri psoriatičnem artritisu II	
	placebo n = 162	adalimumab n = 151	placebo n = 49	adalimumab n = 51
ACR 20				
12. teden	14 %	58 %***	16 %	39 %*
24. teden	15 %	57 %***	np	np
ACR 50				
12. teden	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. teden	6 %	39 %***	np	np
ACR 70				
12. teden	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24. teden	1 %	23 %***	np	np

*** p < 0,001 za vse primerjave med adalimumabom in placebom

* p < 0,05 za vse primerjave med adalimumabom in placebom

np ne pride v poštev

Odzivi ACR v študiji pri psoriatičnem artritisu I so bili podobni ob sočasni terapiji z metotreksatom in brez nje. Odziv po ACR se je v odprti nadaljevalni študiji ohranil do 136 tednov.

Rentgenografske spremembe so ocenjevali v študijah psoriatičnega artritisa. Rentgenske posnetke dlani, zapestij in stopal so naredili izhodiščno in 24. teden med dvojno slepim obdobjem, med katerim so bolniki dobivali adalimumab ali placebo, in 48. teden, ko so vsi bolniki odprto dobivali adalimumab. Za oceno so uporabili modificirani celotni seštevek po Sharpu (*modified Total Sharp Score*, mTSS), ki je vključil distalne interfalangealne sklepe (tj. ni bil enak TSS, ki se uporablja za revmatoidni artritis).

V primerjavi s placebom je zdravljenje z adalimumabom upočasnilo hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov, ocenjeno s spremembo mTSS od izhodišča. Sprememba je bila (povprečje ± standardni odklon) $0,8 \pm 2,5$ v skupini s placebom (po 24 tednih) in $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) v skupini z adalimumabom (po 48 tednih).

Pri 84% preiskovancev, ki so dobivali adalimumab in od izhodišča do 48. tedna niso imeli rentgenografsko vidnega napredovanja ($n = 102$), se takšno napredovanje tudi do 144. tedna zdravljenja ni pojavilo.

Ob zdravljenju z adalimumabom so v primerjavi s placebom 24. teden ugotovili statistično značilno izboljšanje telesnega delovanja, ocenjeno s HAQ in vprašalnikom SF 36 (*Short Form Health Survey*). Izboljšanje telesnega delovanja je trajalo še med odprto nadaljevalno študijo do 136. tedna.

Psoriaza

Varnost in učinkovitost adalimumaba so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psoriazo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psoriazi I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih s sočasno psoriazo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psoriazi III).

Študija pri psoriazi I (REVEAL) je ocenila 1212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začnši en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so odprto dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv PASI ≥ 75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg adalimumaba vsak drugi teden ali placebo. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA – *Physician's Global Assessment*) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psoriazi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečevanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg adalimumaba in potem 40 mg vsak drugi teden (začenši en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo adalimumaba in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI ≥ 50 , odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psoriaze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so adalimumab prejeli vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psoriazi I in II je bil primarna končna točka delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 11 in 12).

Preglednica 11. Študija pri psoriazi I (REVEAL) – Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo N = 398 n (%)	adalimumab 40 mg vsak 2. teden N = 814 n (%)
PASI $\geq 75^a$	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center

^b $p < 0,001$, adalimumab v primerjavi s placebom

Preglednica 12. Študija pri psoriazii II (CHAMPION) – Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo N = 53 n (%)	metotrek sat N = 110 n (%)	adalimumab 40 mg vsak 2. teden N = 108 n (%)
PASI $\geq$ 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ adalimumab v primerjavi s placebom

^b $p < 0,001$ adalimumab v primerjavi z metotreksatom

^c $p < 0,01$ adalimumab v primerjavi s placebom

^d $p < 0,05$ adalimumab v primerjavi z metotreksatom

V študiji pri psoriazii I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo v primerjavi s 5 % bolnikov, ki so še naprej dobivali adalimumab ($p < 0,001$). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšanim odprtim preskušanjem, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriarze I prejemale stalno zdravljenje z adalimumabom 52 tednov ter so zdravljenje z adalimumabom nadaljevali v odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih učinkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih odprtega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriarze sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psoriarze (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Značilno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – *Dermatology Life Quality Index*). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. oziroma 24. tednu doseglo 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerka povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psorazio v plakih in psorazio na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) naslednjih 16 tednov. V 16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, doseglo PGA "čisto" ali "skoraj čisto" za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [P = 0.014]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost adalimumaba v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psorazio nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg adalimumaba, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z adalimumabom dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F – Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 13). Adalimumab je pokazal terapevtsko korist pri bolnikih s psorazio nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 13. Študija pri psoriazi IV Rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Končna točka	16. teden Kontrolirana s placebom		26. teden Kontrolirana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 109	Adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F čisto/minimalno in $\geq$ izboljšanje za dva razreda (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Odstotek spremembe v celem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab v primerjavi s placebom					

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je prišlo do statistično značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Psoriza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost adalimumaba je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 114 pediatričnih bolnikov od 4. leta starosti, s hudo kronično psorazio v plakih (definirano z zdravnikovo globalno oceno (PGA – *Physician's Global Assessment*) ≥ 4 ali > 20 % zajete telesne površine ali > 10 % zajete telesne površine z zelo grobimi lezijami ali indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 ali ≥ 10 s klinično pomembnim

zajetjem obraza, genitalij ali dlani/stopal), ki ni bila ustrezno nadzorovana s topikalnim zdravljenjem in helioterapijo ali fototerapijo.

Bolniki so prejeli adalimumab v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1 – 0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na adalimumab 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 14. Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

	MTX^a N = 37	adalimumab 0,8 mg/kg vsak drugi teden N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisto/minimalno ^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = methotrexate

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX

Bolniki, ki so dosegli PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, so bili z zdravljenja odpuščeni in spremljani do 36 tednov glede izgube nadzora nad boleznijo (tj. poslabšanje PGA za najmanj 2 stopnji). Bolniki so bili nato znova zdravljeni z adalimumabom v odmerku 0,8 mg/kg vsak drugi teden še nadaljnjih 16 tednov, pri čemer so bile opažene stopnje odziva podobne kot v prejšnjem dvojno slepem obdobju: odziv PASI 75 pri 78,9 % (15 od 19 oseb) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 oseb).

V odprtem obdobju študije so se odzivi PASI 75 in PGA čisto ali minimalno ohranili še do dodatnih 52 tednov brez novih varnostnih ugotovitev.

Hidradenitis suppurativa

Varnost in učinkovitost adalimumaba so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih s placebom in v odprti podaljšani študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa (HS), ki imajo intoleranco, kontraindikacijo ali se ne odzovejo zadovoljivo pri vsaj 3-mesečnem preskušanju sistemske antibiotične terapije. Bolniki v študijah HS-I in HS-II imajo po Hurleyevi razvrstitvi bolezen v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali inflamatornimi noduli.

V študiji HS-I (PIONEER I) je bilo ocenjenih 307 v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. Sočasno jemanje antibiotikov med trajanjem študije ni bilo dovoljeno. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejeli adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejeli adalimumab 40 mg vsak teden.

V študiji HS-II (PIONEER II) je bilo ocenjenih 326 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. 19,3 % bolnikov je nadaljevalo izhodiščno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejeli adalimumab v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (adalimumab 40 mg vsak teden, adalimumab 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejeli placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejeli adalimumab 40 mg vsak teden. Povprečna izpostavljenost v celotni populaciji z adalimumabom je bila 762 dni. Tekom vseh treh študij so bolniki dnevno uporabljali topikalno antiseptično čistilno tekočino.

Klinični odziv

Zmanjšanje inflamatornih lezij in preprečevanje poslabšanja abscesov in fistul z izcedkom so ocenili z rezultatom kliničnega odziva pri hidradenitis suppurativa (HiSCR - Hidradenitis Suppurativa Clinical Response); najmanj 50 % zmanjšanje skupnega števila abscesov in inflamatornih nodulov brez povečanja števila abscesov in fistul z izcedkom glede na izhodiščno število. Zmanjšanje bolečine, povezane s HS, so ocenili s pomočjo numerične ocenjevalne lestvice pri bolnikih, ki so imeli pri vključitvi v študijo izhodiščni rezultat 3 ali več na 11-stopenjski numerični ocenjevalni lestvici.

V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejeli adalimumab, doseglo klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov v študiji HS-II občutil klinično pomembno zmanjšanje bolečine na koži, povezane s HS (glejte preglednico 15). Bolniki, zdravljeni z adalimumabom, so imeli statistično pomembno zmanjšanje tveganja novega izbruha bolezni v začetnih 12. tednih zdravljenja.

Preglednica 15: Rezultati učinkovitosti v 12. tednu, HS študiji I in II

	Študija HS I		Študija HS II	
	placebo	adalimumab 40 mg vsak teden	placebo	adalimumab 40 mg vsak teden
klinični odziv pri hidradenitis suppurativa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30 % zmanjšanje bolečine na koži ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

* P < 0,05, ***P < 0,001, adalimumab v primerjavi s placebom

^a Med vsemi randomiziranimi bolniki

^b Med bolniki z izhodiščnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži

Zdravljenje z adalimumabom 40 mg vsak teden statistično zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, je v primerjavi s tistimi, ki so bili v skupini z adalimumabom, je v prvih 12. tednih študije HS-I in HS-II, doživelo poslabšanje abscesov (23,0 % v primerjavi z 11,4 %, v tem zaporedju) in fistul z izcedkom (30,0 % v primerjavi s 13,9 %, v tem zaporedju).

Večje izboljšanje v 12. tednu so pokazali glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom glede z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja ("Dermatology life quality index" (DLQI), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom ("Treatment Satisfaction Questionnaire - medication" (TSQM), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 ("Short Form Health Survey" (SF 36) v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na adalimumab v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z adalimumabom vsak teden kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glej preglednico 16).

Preglednica 16. Delež bolnikov^a, ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)^b v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja na jemanje adalimumaba vsak teden v 12. tednu

	Placebo (ukinitev zdravljenja) N = 73	adalimumab 40 mg vsak drugi teden N = 70	adalimumab 40 mg vsak teden N = 70
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

^a Bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg adalimumaba po 12. tednih zdravljenja

^b Bolniki, ki izpolnjujejo merila, določena v protokolu za izgubo odziva ali pri njih ni bilo izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so se šteli kot bolniki brez odgovora ("nonresponders")

Med bolniki, ki z vsaj delnim odzivom v 12. tednu, in ki so prejeli neprekinjeno tedensko terapijo z adalimumabom vsak teden, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 % in v 96. tednu 65,1 %. Dolgotrajno zdravljenje z adalimumabom 40 mg na teden, ki je trajalo 96 tednov, ni dalo nobenih novih ugotovitev o varnosti.

Med bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z adalimumabom ukinjeno v 12. tednu v študijah HS-I in HS-II, se je po ponovni uvedbi adalimumaba 40 mg enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) po 12. tednih vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost adalimumaba so ocenili pri več kot 1500 bolnikih z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg adalimumab 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg adalimumaba 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 17.

Preglednica 17. Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	Študija pri Crohnovi bolezni I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			Študija pri Crohnovi bolezni II: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab	
	Placebo N = 74	adalimuma b 80/40 mg N = 75	adalimuma b 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	adalimumab 160/80 mg N = 159
4. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom

* p < 0,001

** p < 0,01

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo druge antagoniste TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 18. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF.

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in operacij je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično značilno manj kot med uporabo placeba.

Preglednica 18: Vzdrževanje klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	placebo	40 mg adalimumaba vsak drugi teden	40 mg adalimumaba vsak teden
26. teden	N = 170	N = 172	N = 157
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	N = 170	N = 172	N = 157
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom

** p < 0,02 za parne primerjave deležev med adalimumabom in placebom

^a Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali adalimumab, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije I Crohnove bolezni ter 272/777 bolnikov iz študij II in III Crohnove bolezni. Klinična remisija se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z adalimumabom 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Adalimumab je bil ocenjen v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti uvodnega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 kg ali ≥ 40 kg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD) definirano kot vrednost indeksa *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi bolniki so prejeli odprto uvodno zdravljenje v odmerku glede na njihovo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu bolniki z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu bolniki z < 40 kg.

V 4. tednu so bili bolniki glede na njihovo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1:1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 19.

Preglednica 19. Vzdrževalni režim

Bolnikova telesna masa	Majhen odmerek	Standarden odmerek
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

Rezultati učinkovitosti

Primarni cilj študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10.

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 20. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 21.

Preglednica 20. Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih PCDAI klinična remisija in odziv

	Standarden odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 93	Majhen odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 95	P vrednost*
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038

*p vrednost za primerjavo standardnega odmerka proti majhnemu odmerku

Preglednica 21. Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih: Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule

	Standarden odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 33	Nizek odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 38	P vrednost¹
Prenehanje s kortikosteroidi			
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji²	N = 60	N = 57	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule³	N = 15	N = 21	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303

¹p vrednost za primerjavo standardnega odmerka proti majhnemu odmerku

²Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno v 26. tednu ali po njem po raziskovalčevi diskreciji, če je bolnik izpolnjeval kriterije kliničnega odziva

³definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku

V obeh skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kvalitete življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost večkratnih odmerkov adalimumaba so ocenili pri odraslih z zmernim do zelo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno 2 do 3) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejeli antagonista TNF, randomizirali bodisi na placebo 0. in 2. teden, na 160 mg adalimumaba 0. teden, ki mu je sledil odmerek 80 mg 2. teden, ali na 80 mg adalimumaba 0. teden, ki mu je sledil odmerek 40 mg 2. teden. Po 2. tednu so bolniki v obeh krakih z adalimumabom prejeli 40 mg vsak drugi teden. Klinično remisijo (opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 in nobena podocena > 1) so ocenili 8. teden.

V študiji UC-II je 248 bolnikov dobilo 160 mg adalimumaba 0. teden, 80 mg 2. teden in nato 40 mg vsak drugi teden, 246 bolnikov pa je dobivalo placebo. Klinične rezultate so ocenili glede indukcije remisije 8. teden in glede ohranitve remisije 52. teden.

Bolniki, ki so za indukcijo dobili 160/80 mg adalimumaba, so 8. teden v primerjavi s placebom dosegli klinično remisijo v statistično značilno večjem odstotku tako v študiji UC-I (18 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,031$) kot v študiji UC-II (17 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,019$). V študiji UC-II je bilo 21/41 bolnikov (51 %), ki so bili zdravljeni z adalimumabom in so dosegli remisijo 8. teden, v remisiji 52. teden.

Rezultate celotne populacije v študiji UC-II prikazuje preglednica 22.

Preglednica 22. Odziv, remisija in celjenje sluznice v študiji UC-II (odstotek bolnikov)

	Placebo	adalimumab 40 mg vsak drugi teden
52. teden	N = 246	N = 248
Klinični odziv	18 %	30 %*
Klinična remisija	9 %	17 %*
Celjenje sluznice	15 %	25 %*
Remisija brez steroidov za ≥ 90 dni ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
8. in 52. teden		
Ohranjen odziv	12 %	24 %**
Ohranjena remisija	4 %	8 %*
Ohranjeno celjenje sluznice	11 %	19 %*

Klinična remisija pomeni oceno Mayo ≤ 2 in nobene podocene > 1 ;

Klinični odgovor pomeni znižanje ocene Mayo od začetka za ≥ 3 in $\geq 30\%$ ter znižanje podocene rektalne krvavitve [RBS] ≥ 1 ali absolutna RBS 0 ali 1;

* $p < 0,05$ za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

** $p < 0,001$ za parno primerjavo deležev med adalimumabom in placebom

^a Od tistih, ki so izhodiščno prejeli kortikosteroide

Od bolnikov, ki so bili odzivni v 8. tednu, jih je bilo v 52. tednu 47 % odzivnih, 29 % v remisiji, 41 % je imelo celjenje sluznice in 20 % jih je bilo v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni.

Pri približno 40 % bolnikih v študiji UC-II predhodno anti-TNF zdravljenje z infliksimabom ni bilo uspešno. Učinkovitost adalimumaba je bila pri teh bolnikih manjša kot pri bolnikih, ki še niso dobivali

anti-TNF. Med bolniki, pri katerih predhodno anti-TNF zdravljenje ni bilo uspešno, jih je 52. teden doseglo remisijo 3 % na placebo in 10 % na adalimumabu.

Bolniki iz študij UC-I in UC-II so imeli možnost nadaljevati v odprti, dolgoročni podaljšani študiji (UC III). Po 3 letih zdravljenja z adalimumabom jih je 75 % (301/402) ostalo v klinični remisiji po delni oceni Mayo.

Stopnja hospitalizacije

V 52 tednih študij UC-I in UC-II so opazili nižjo stopnjo hospitalizacije iz vseh razlogov in hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, pri skupini, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi s placebo skupino. Število hospitalizacij iz vseh razlogov v skupini, zdravljeni z adalimumabom, je bilo 0,18 na bolnikov-let proti 0,26 na bolnikov-let v placebo skupini. Podatki za hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, so 0,12 na bolnikov-let proti 0,22 na bolnikov-let.

Kakovost življenja

V študiji UC-II je zdravljenje z adalimumabom pripeljalo do izboljšanja rezultatov Vprašalnika o vnetni bolezni črevesa (IBDQ – *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*).

Uveitis

Varnost in učinkovitost adalimumaba sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebo kontroliranih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali adalimumab v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja ene teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizolon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski standardizirani odmerek prednizolona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z inaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizolon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah 'čas do neuspeha zdravljenja'. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 23). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek adalimumaba na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebo (glejte sliko 1).

Preglednica 23. Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza Zdravljenje	N	Neuspeh N (%)	Srednji čas do neuspeha (meseči)	RT ^a	IZ 95 % za RT ^a	P vrednos t ^b
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

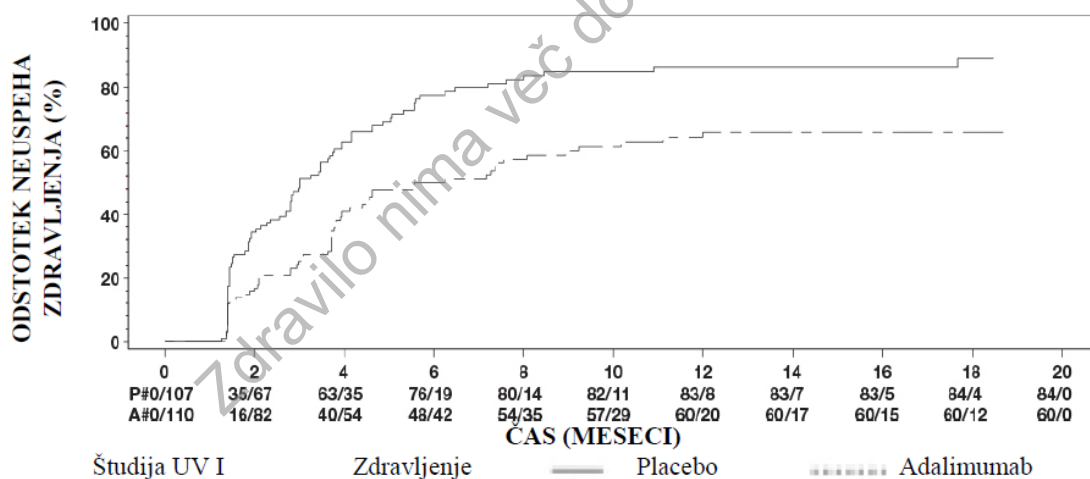
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

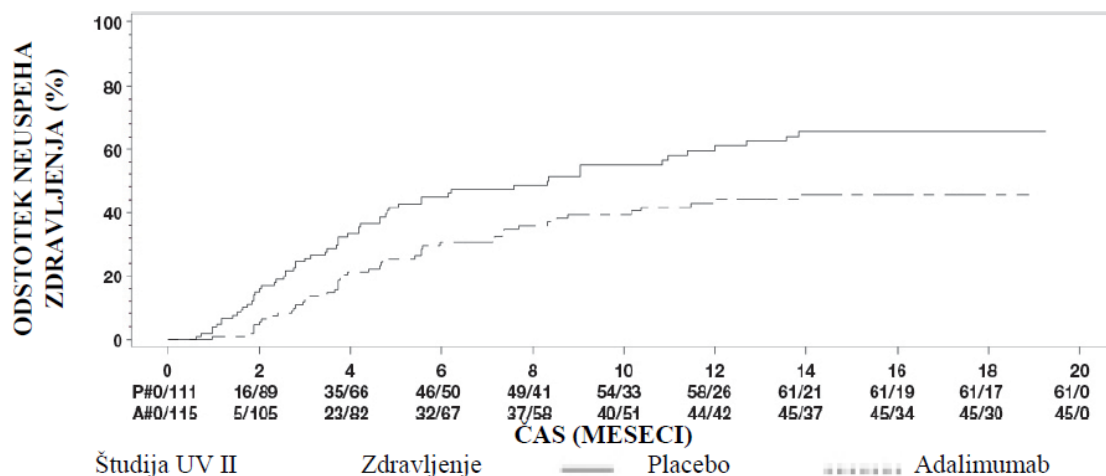
^a RT adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.

^b 2-stranska vrednost p testa log-rank.

^c NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preiskovancev je imelo dogodek.

Slika 1: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)





Opomba: P# = Placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = adalimumab (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede števil v korist adalimumaba.

Od 417 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 46 bolnikov neprimernih (npr. razvili so se zapleti, sekundarno ob diabetični retinopatiji zaradi kirurškega posega sive mreže ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 371 bolnikov je 276 ovrednotenih bolnikov zaključilo 78. tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 222 (80,4 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore $\leq 0,5+$, motnost steklovine $\leq 0,5+$) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku $\leq 7,5$ mg na dan in pa 184 bolnikov (66,7 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,4 % obeh v 78. tednu. Med bolniki, ki so prekinili študijo pred 78. tednom, jih je 11 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov in 5 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravi, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist adalimumaba za večino podrezultatov s statistično značilno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist adalimumabu v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Med zdravljenjem z adalimumabom se lahko razvijejo protitelesa proti adalimumabu. Nastanek protiteles proti adalimumabu je povezano z večjim očistkom in manjšo učinkovitostjo adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z adalimumabom za eno ali več podskupin pediatrične populacije z ulceroznim kolitisom in neinfekcijskim uveitisom, za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumab vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Po dajanju 24 mg/m² (do največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) $8,8 \pm 6,6$ µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in $11,8 \pm 4,3$ µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden 5 µg/ml.

Po dajanju adalimumaba 0,8 mg/kg (do največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pediatričnim bolnikom s kronično psoriazo v plakih so bile srednje $\pm$ SD koncentracije adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79 % KV).

Pri bolnikih s hidradenitis suppurativa doseže odmerki 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, najnižjo koncentracijo adalimumaba v serumu pred naslednjim odmerkom približno 7 do 8 µg/ml v 2. tednu in v 4. tednu. Najnižja koncentracija pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 8 do 10 µg/ml med 12. tednom in 36. tednom pri zdravljenju z odmerkom 40 mg adalimumaba vsak teden.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 40 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim

odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Srednje ($\pm$ SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na njihovi randomizirani terapiji, so bile srednje najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml v skupini s standardnim odmerkom in $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml v skupini z majhnim odmerkom. Srednje najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile srednje ($\pm$ SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, tedensko) in $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, tedensko).

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom doseže polnilni odmerek 160 mg adalimumaba na 0. teden, ki mu sledi 80 mg adalimumaba 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 μ g/ml. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 μ g/ml.

Pri bolnikih z uveitisom je uvaljni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil srednjo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 μ g/ml.

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne teže. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tiste, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven teh protiteles.

Okvara jeter ali ledvic

Adalimumaba niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah Cynomologous z odmerki 0, 30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ledocet
saharoza
polisorbat 80
natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij o kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzujte.

Zdravilo SOLYMBIC shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik se lahko shranjujeta pri temperaturi največ do 25°C za obdobje do 14 dni. Napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik morata biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabita v 14 dneh, ju je potrebno zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

SOLYMBIC 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,4 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batno zaporko (bromobutilni kavčuk) in z iglo iz nerjavečega jekla z varovalnim pokrovčkom (termoplastični elastomer). Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa) (glejte poglavje 4.4).

Velikost pakiranja z eno napolnjeno injekcijsko brizgo.

SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,8 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batno zaporko (bromobutilni kavčuk) in z iglo iz nerjavečega jekla z varovalnim pokrovčkom (termoplastični elastomer). Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa) (glejte poglavje 4.4).

Velikosti pakiranj po ena, dve, štiri in šest napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

0,8 ml raztopine v napolnjenem injekcijskem peresniku za uporabo pri bolnikih, ki vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo (steklo tipa I). Peresnik je mehanski pripomoček za injiciranje za enkratno uporabo, za zavrženje po enkratni uporabi in za ročno uporabo. Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa) (glejte poglavje 4.4).

Velikosti pakiranj po ena, dve, štiri in šest napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Podrobna navodila za uporabo so na voljo v Navodilu za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

SOLYMBIC 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/16/1163/001 – 1 brizga

SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/16/1163/002 – 1 brizga
EU/1/16/1163/003 – 2 brizgi
EU/1/16/1163/004 – 4 brizge
EU/1/16/1163/005 – 6 brizg

SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
EU/1/16/1163/006 – 1 peresnik
EU/1/16/1163/007 – 2 peresnika
EU/1/16/1163/008 – 4 peresniki
EU/1/16/1163/009 – 6 peresnikov

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22. marec 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobnejše informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske Agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke učinkovine

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California
91320
Združene Države Amerike

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Še pred začetkom trženja zdravila Solymbic v vsaki državi članici, se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom uskladiti z nacionalnimi pristojnimi organi o vsebini in obliki izobraževalnih gradiv, vključno s komunikacijskimi mediji, načini distribucije in vseh drugih vidikov gradiv.

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, ki bodo tržila zdravilo Solymbic, vsi zdravstveni delavci, od katerih se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Solymbic, prejeli sledeče izobraževalne pakete:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike
- Paket informacij za bolnike

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce
- Opozorilno kartico za bolnika

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne točke:

- Pomembne informacije o varnostnih zadržkih glede resnih okužb, sepse, tuberkuloze in oportunističnih okužb; kongestivnega srčnega popuščanja; demielinizirajoče bolezni; malignih bolezni, ki jih je treba obravnavati z dodatnimi ukrepi za zmanjševanje tveganja (npr. resnost, hudost, frekvenca, čas do pojava, reverzibilnost neželenih dogodkov, kot je primerno).

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne točke:

- Opozorilo za zdravstvene delavce, ki kadar koli zdravijo bolnika, vključno v izrednih razmerah, da bolnik uporablja zdravilo Solymbic.
- Da zdravljenje z zdravilom Solymbic lahko poveča možna tveganja za resne okužbe, sepso, tuberkulozo in oportunistične okužbe; kongestivno srčno popuščanje; demielinizirajoče bolezni; maligne bolezni.
- Znake in simptome varnostnih zadržkov in kdaj poiskati pomoč zdravstvenega delavca.
- Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravilo.

Paket informacij za bolnike mora vsebovati:

- Navodilo za uporabo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO****1. IME ZDRAVILA**

SOLYMBIC 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg adalimumaba v 0,4 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ledocet, saharoza, polisorbat 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje.
1 napolnjena injekcijska brizga.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Vsebuje lateks, pred uporabo preberite priloženo navodilo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Ne stresajte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

NL-4817 ZK Breda,

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1163/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

SOLYMBIC 20 mg brizga

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:

SN:

NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

SOLYMBIC 20 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO****1. IME ZDRAVILA**

SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ledocet, saharoza, polisorbat 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje.

1 napolnjena injekcijska brizga.

2 napolnjeni injekcijski brizgi.

4 napolnjene injekcijske brizge.

6 napolnjenih injekcijskih brizg.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Vsebuje lateks, pred uporabo preberite priloženo navodilo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Ne stresajte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1163/002 1 brizga
EU/1/16/1163/003 2 brizgi
EU/1/16/1163/004 4 brizge
EU/1/16/1163/005 6 brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

SOLYMBIC 40 mg brizga

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:

SN:

NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

SOLYMBIC 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK****1. IME ZDRAVILA**

SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ledocet, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje.

1 napolnjen injekcijski peresnik.

2 napolnjena injekcijska peresnika.

4 napolnjeni injekcijski peresniki.

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Subkutana uporaba.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Vsebuje lateks, pred uporabo preberite priloženo navodilo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Ne stresajte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1163/006 1 peresnik
EU/1/16/1163/007 2 peresnika
EU/1/16/1163/008 4 peresniki
EU/1/16/1163/009 6 peresnikov

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

SOLYMBIC 40 mg peresnik

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:

SN:

NN:

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA ZA NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

SOLYMBIC 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

SOLYMBIC 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi **SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi** adalimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo SOLYMBIC in med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC. To opozorilno kartico imejte pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo SOLYMBIC in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo SOLYMBIC
3. Kako uporabljati zdravilo SOLYMBIC
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila SOLYMBIC
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo SOLYMBIC in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo SOLYMBIC vsebuje zdravilno učinkovino adalimumab, selektivni zaviralec imunskega sistema.

Zdravilo SOLYMBIC je namenjeno za zdravljenje revmatoidnega artritisa, artritisa, povezanega z entezitisom, pri otrocih, starih od 6 do 17 let, ankilozirajočega spondilitisa, aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, psoriatičnega artritisa, luskavice (psoriaze), hidradenitis suppurativa, pediatrične luskavice (pri bolnikih, ki tehtajo ali od 23 do 28 kg ali 47 kg in več), Chronove bolezni pri odraslih in otrocih, ulceroznega kolitisa in neinfekcijskega uveitisa, ki prizadene zadnji del očesa. Je zdravilo, ki ublaži vnetno dogajanje pri teh boleznih. Zdravilna učinkovina, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz gojenih celic. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki prepoznajo druge specifične beljakovine in se nanje vežejo.

Adalimumab se veže na specifično beljakovino (tumorje nekrotizirajoči faktor ali TNF α), ki je pri vnetnih boleznih, kakršne so revmatoidni artritis, artritis, povezan z entezitisom, ankilozirajoči spondilitis, aksialni spondiloarthritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, luskavica (psoriaza), hidradenitis suppurativa, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis in neinfekcijski uveitis, ki prizadene zadnji del očesa, prisoten v večji koncentraciji.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili zdravilo SOLYMBIC.

Zdravilo SOLYMBIC je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo SOLYMBIC upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo SOLYMBIC ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo SOLYMBIC dobivate samo.

Artritis, povezan z entezitisom

Artritis, povezan z entezitisom, je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, dobili zdravilo SOLYMBIC.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo SOLYMBIC.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetje sklepov, povezano s kožno luskavico.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo SOLYMBIC upočasni napredovanje prizadetosti sklepnih hrustancev in kosti, ki jo povzroči bolezen, in izboljša telesno delovanje.

Luskavica (psoriza) v plakih pri odraslih in otrocih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice (psoriaze) v plakih pri odraslih. Zdravilo SOLYMBIC se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo ali od 23 do 28 kg ali 47 kg ali več, pri katerih lokalno zdravljenje in zdravljenja s svetlobo nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozličke) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogostejše prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih. Zdravilo SOLYMBIC lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih 6 do 17 let. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo SOLYMBIC.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje ulceroznega kolitisa pri odraslih. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzivali, boste prejeli zdravilo SOLYMBIC za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni.

Neinfekcijski uveitis, ki prizadene zadnji del očesa

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje pri odraslih z neinfekcijskim uveitisom, tj. vnetjem, ki prizadene zadnji del očesa. To vnetje povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo SOLYMBIC deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo SOLYMBIC

Ne uporabljajte zdravila SOLYMBIC:

- če ste alergični na adalimumab ali katerokoli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
- če imate hudo okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila SOLYMBIC se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

- Če doživite alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila SOLYMBIC ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.
- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila SOLYMBIC posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate okvarjeno delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali druge oportunistične okužbe, in sepsa, in so lahko v redkih primerih smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila SOLYMBIC.
- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni kartici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste prejeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.
- Zdravniku morate povedati, če živite na območju ali potujete v predele, kjer so endemične glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.
- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi se lahko našli HBV. Vaš zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo SOLYMBIC lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo tega virusa. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.
- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo SOLYMBIC. Vi sami in vaš zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom SOLYMBIC. Pomembno je, da poveste svojemu zdravniku, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.
- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo SOLYMBIC. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila SOLYMBIC.

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen, kot je multipla skleroza, bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate oziroma tudi še nadalje dobivate zdravilo SOLYMBIC. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.
- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC ne sme uporabljati. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče. Če ste prejeli zdravilo SOLYMBIC med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejeli zdravilo SOLYMBIC, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom SOLYMBIC, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika.
- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo blede, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.
- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (vrsto raka, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (vrsto raka, ki prizadene kri in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo SOLYMBIC, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri nekaterih bolnikih, ki dobivajo adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če vaš otrok prejema azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom SOLYMBIC. Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Za izboljšanje sledljivosti tega zdravila morata zdravnik ali farmacevt v bolnikovi dokumentaciji zabeležiti trgovsko ime in serijsko številko zdravila, ki ste ga prejeli. Morda boste tudi vi želeli zapisati te podatke za primer, da jih bodo od vas še kdaj zahtevali.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila SOLYMBIC opravi vsa potrebna cepljenja.
- Če sta priporočena odmerka drugačna od 20 mg ali 40 mg, ne uporabljajte 20 mg ali 40 mg napolnjenih injekcijskih brizg.

Druga zdravila in zdravilo SOLYMBIC

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo SOLYMBIC se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).

Zdravila SOLYMBIC ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Vplivi zdravila SOLYMBIC pri nosečnicah niso znani, zato uporaba zdravila SOLYMBIC pri nosečih ženskah ni priporočljiva. Priporočljivo je, da ne zanosite, zato morate med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC in vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila SOLYMBIC uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito. Če zanosite, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Ni znano, ali se zdravilo SOLYMBIC izloča v materinem mleku.

Če dojite, morate dojenje med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC prekiniti in ne smete dojiti vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila SOLYMBIC. Če ste prejemali zdravilo SOLYMBIC med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo SOLYMBIC, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Če menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z vašim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo SOLYMBIC ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja s stroji. Po dajanju zdravila SOLYMBIC se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo SOLYMBIC vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,8 ml odmerek; to pomeni, da je praktično "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo SOLYMBIC

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Odrasli z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Zdravilo SOLYMBIC se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis in za bolnike s psoriatičnim artritisom je 40 mg vsak drugi teden v enkratnem odmerku.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila SOLYMBIC nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo SOLYMBIC dobivate samo.

Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom SOLYMBIC ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg vsak teden.

Otroci z artritisom, povezanim z entezitisom

Priporočeni odmerek zdravila SOLYMBIC za bolnike z artritisom, povezanim z entezitisom, stare od 6 do 17 let, je odvisen od višine in telesne mase otroka. Otrokov zdravnik vam bo povedal, kakšen je ustrezen odmerek, ki ga boste uporabljali.

Odrasli z luskavico

Običajni začetni odmerek za odrasle z luskavico (psoriarzo) je 80 mg, nato pa 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila SOLYMBIC tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Glede na vaš odziv vam bo zdravnik lahko povečal pogostnost odmerjanja na 40 mg vsak teden.

Otroci ali mladostniki z luskavico v plakih

Priporočeni odmerek zdravila SOLYMBIC za bolnike, stare od 4 do 17 let, z luskavico v plakih je odvisen od telesne mase vašega otroka. Zdravilo SOLYMBIC se lahko uporablja le pri bolnikih, ki tehtajo ali od 23 do 28 kg ali 47 kg in več. Otrokov zdravnik vam bo povedal kakšen je ustrezen odmerek, ki ga boste uporabljali.

Odrasli s hidradenitis suppurativa

Običajni začetni odmerek je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden. Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Odrasli s Crohnovo boleznijo

Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg na začetku, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 160 mg (v štirih 40 mg injekcijah na en dan ali v dveh 40 mg injekcijah dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje in potem 40 mg vsak drugi teden. Odvisno od vašega odziva lahko zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 40 mg vsak teden.

Otroci ali mladostniki s Crohnovo boleznijo

Otroci ali mladostniki, ki tehtajo manj kot 40 kg:

Običajni začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden. Glede na vaš odziv lahko zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Otroci in mladostniki, ki tehtajo 40 kg ali več:

Običajni začetni odmerek je 80 mg, ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden. Glede na vaš odziv lahko zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 40 mg vsak teden.

Odrasli z ulceroznim kolitisom

Običajen odmerek zdravila SOLYMBIC pri odraslih z ulceroznim kolitisom je 160 mg na začetku (odmerek je lahko štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali po dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje, nato pa 40 mg vsak drugi teden. Glede na vaš odziv lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden.

Odrasli z neinfekcijskim uveitisom

Običajni začetni odmerek za odrasle z neinfekcijskim uveitisom je 80 mg, čemur sledi odmerek 40 mg, ki se ga daje vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila SOLYMBIC morate nadaljevati tako dolgo kot vam je naročil zdravnik.

V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila SOLYMBIC. Zdravilo SOLYMBIC se lahko daje tudi samo.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo SOLYMBIC se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Če ste uporabili večji odmerek zdravila SOLYMBIC, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo SOLYMBIC pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z njim ali s farmacevtom in mu povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo SOLYMBIC

Če si pozabite dati injekcijo, si jo morate injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo SOLYMBIC

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo SOLYMBIC, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prekinitvi zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila lahko tudi to zdravilo povzroči neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina stranskih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila SOLYMBIC.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli;
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezen krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo adalimumaba:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko prizadenejo več kot 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo in srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- mišičnoskeletna bolečina.

Pogosti neželeni učinki (lahko prizadenejo do 1 od 10 bolnikov):

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in ocvirki);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;

- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- stisnenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica;
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom;
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem;
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

Občasni neželeni učinki (lahko prizadenejo do 1 od 100 bolnikov):

- oportunistične okužbe (ki vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak;
- rak, ki zajame limfni sistem;
- melanom;

- imunske bolezni, ki lahko prizadanejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogostejše kot sarkoidoze);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija;
- kap;
- dvojni vid;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter;
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- razpad trebušnih mišic;
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki neželeni učinki (lahko prizadenejo do 1 od 1000 bolnikov):

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija;
- hepatitis;
- reaktivcija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);
- edem obraza povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetje kožnega izpuščaja);
- sindrom podoben lupusu.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merkelovih celic (tip kožnega raka);
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko prizadenejo več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti neželeni učinki (lahko prizadenejo do 1 od 10 bolnikov):

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi.

Redki neželeni učinki (lahko prizadenejo do 1 od 1000 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- odpoved jeter.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerikoli neželen učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso omenjeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila SOLYMBIC

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli za "EXP". Rok uporabe zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila SOLYMBIC lahko shranite pri temperaturi do največ 25 °C za obdobje do 14 dni. Napolnjena injekcijska brizga mora biti zaščitena pred svetlobo in zavržena, če je ne uporabite v obdobju 14 dni.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo SOLYMBIC

- Zdravilna učinkovina je adalimumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg adalimumaba v 0,4 ml raztopine ali 40 mg adalimumaba v 0,8 ml raztopine.
- Pomožne snovi so ledocet, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila SOLYMBIC in vsebina pakiranja

Zdravilo SOLYMBIC je bistra in brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

Eno pakiranje vsebuje 1 20 mg napolnjeno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo (z rumenim batom brizge).

Eno pakiranje vsebuje 1, 2, 4 ali 6 40 mg napolnjenih injekcijskih brizg (z modrim batom brizge).

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

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

Imetnik dovoljenja za promet

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

Izdelovalec

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

Izdelovalec

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilnius 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 Vilnius 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

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

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

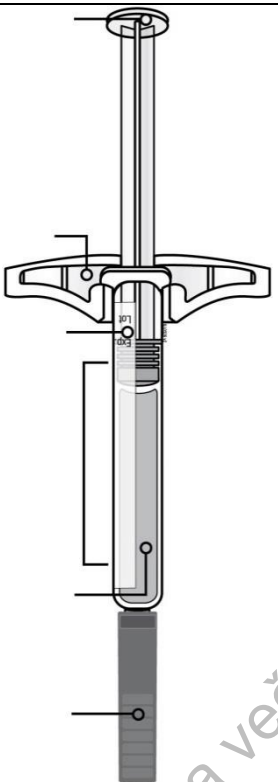
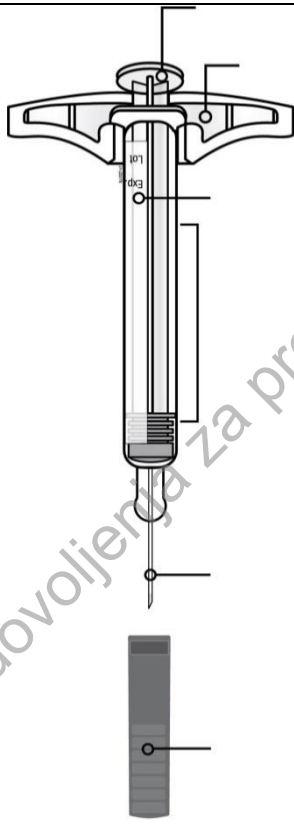
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodila za uporabo:
 Zdravilo SOLYMBIC napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo
 Za subkutano uporabo.

Sestavni deli	
Pred uporabo	Po uporabi
Bat brizge Oprijemalo za prste Nalepka brizge in rok uporabnosti Valj brizge Zdravilo Nameščen pokrovček na igli 	Uporabljen bat Oprijemalo za prste Nalepka brizge in rok uporabnosti Uporabljeni valj brizge Uporabljena igla Snet pokrovček 
Pomembno: Znotraj je igla.	

Pomembno

Pred uporabo napolnjene injekcijske brizge zdravila SOLYMBIC preberite te pomembne informacije:

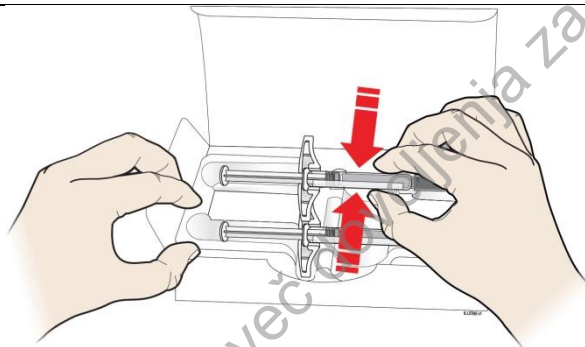
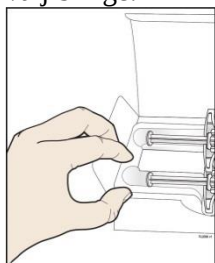
Uporaba napolnjene injekcijske brizge zdravila SOLYMBIC

- Pomembno je, da vi ali oseba, ki za vas skrbi, zdravila ne poskušate injicirati sami, dokler vas ali osebo, ki za vas skrbi, tega ne nauči zdravstveni delavec.
- Napolnjene injekcijske brizge zdravila SOLYMBIC **ne uporabljajte**, če je padla na trdo površino. V takšnem primeru je lahko del napolnjene injekcijske brizge zdravila SOLYMBIC zlomljen, tudi če to ni vidno. Uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila SOLYMBIC.
- Pokrovček igle na napolnjeni injekcijski brizgi zdravila SOLYMBIC vsebuje suho naravno gumo, ki vsebuje lateks. Povejte zdravstvenemu delavcu, če ste alergični na lateks.

1. korak: Priprava

A. Vzemite potrebno število napolnjenih injekcijskih brizg zdravila SOLYMBIC iz škatle.

Da vzamete brizgo iz pretisnega omota, primite za valj brizge.



S prstom ali palcem primite za rob pretisnega omota, da se ne premika, medtem ko boste vzeli brizgo iz njega.

Primite tukaj

Originalno pakiranje z neuporabljenimi brizgami dajte nazaj v hladilnik.

Iz varnostnih razlogov:

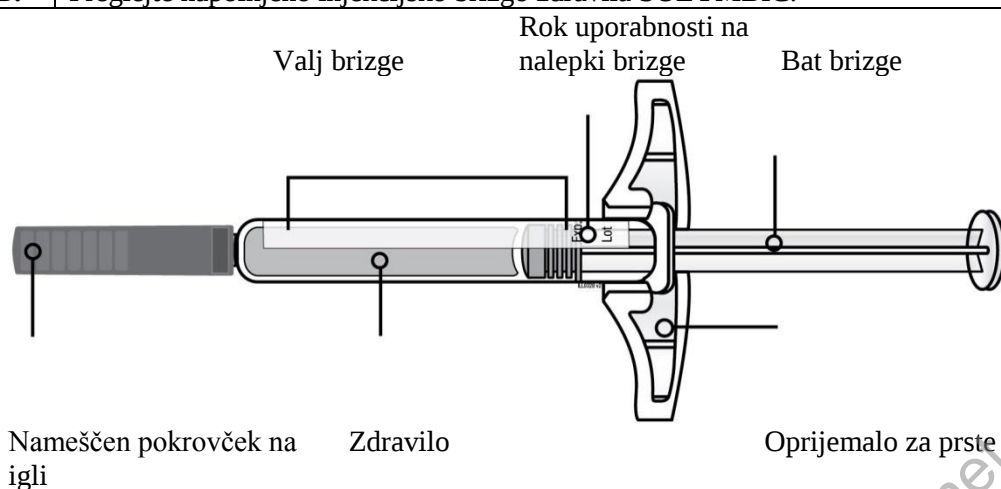
- **Ne prijemajte** bata brizge.
- **Ne prijemajte** pokrovčka igle.
- **Ne odstranjujte** pokrovčka igle, dokler niste pripravljeni za injiciranje.
- **Ne odstranjujte** oprijemala za prste. To je del brizge.

Da bo injiciranje bolj udobno, pustite brizgo za **15 do 30** minut na sobni temperaturi, preden začnete z injiciranjem.

- **Ne vračajte** brizge nazaj v hladilnik, ko je le-ta dosegla sobno temperaturo.
- **Ne poskušajte ogrevati** brizge z virom toplote, kot na primer z vročo vodo ali v mikrovalovni pečici.
- **Ne izpostavljajte** brizge neposredni sončni svetlobi.
- **Ne stresajte** brizge.

Pomembno: Napolnjeno injekcijsko brizgo vedno držite za valj brizge.

B. Preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila SOLYMBIC.



Napolnjeno injekcijsko brizgo vedno držite za valj brizge.

Prepričajte se, da je zdravilo v brizgi bistro in brezbarvno do rahlo rumenkasto.

- **Ne uporabite** brizge, če:
 - Je zdravilo motno ali obarvano ali vsebuje kosmiče ali delce.
 - Se kateri koli del zdi zdrobljen ali zlomljen.
 - Manjka pokrovček igle ali ta ni varno nameščen.
 - je že pretekel datum roka izteka uporabnosti, ki je naveden na nalepki.

V vseh primerih uporabite novo brizgo.

C. Pripravite ves material, potreben za injiciranje.

Dobro si umijte roke z milom in vodo.

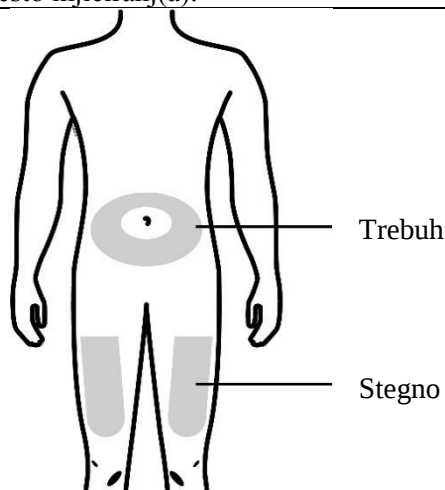
Na čisto, dobro osvetljeno delovno površino položite novo napolnjeno injekcijsko brizgo.

Potrebovali boste tudi ta dodaten material, ki pa ni vključen v škatli:

- Alkoholne zložence
- Kosem vate ali zloženec iz gaze
- Obliž
- Vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov



D. Pripravite in očistite mesto injiciranja(a).



Uporabite lahko:

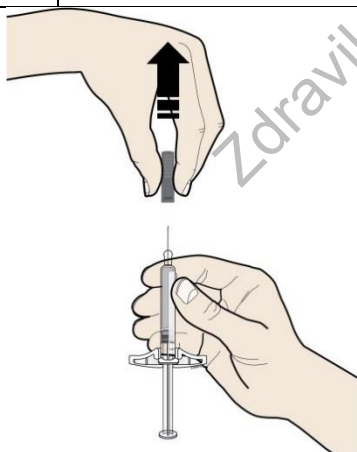
- Stegno
- Trebuh, razen 5 centimetrov v okolici popka

Očistite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se koža osuši.

- Tega predela se pred injiciranjem **ne dotikajte** več.
- Če želite uporabiti isto mesto za injiciranje, se prepričajte, da ne boste injicirali na isti točki kot ste pri predhodnem injiciranju.
 - **Ne injicirajte** v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali zatrdela. Izognite se injiciranju v predele, kjer so brazgotine ali strije.
- Če imate luskavico, se morate izogibati injiciranju neposredno v dvignjen, zadebeljen, pordel ali luskast predel kože ali lezijo.

2. korak: Pripravite se

E. Ko ste pripravljeni na injiciranje, potegnite pokrovček igle naravnost z brizge in proč od telesa.

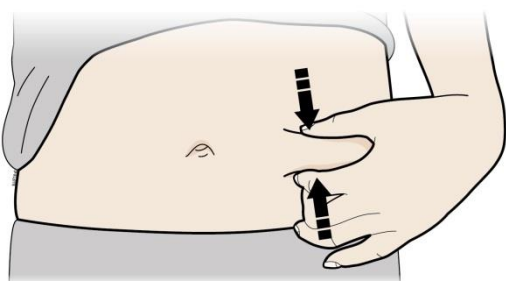


Normalno je, da se na koncu igle pokaže kapljica tekočine.

- **Ne sučite ali upogibajte** pokrovčka igle.
- **Ne nameščajte** pokrovčka igle nazaj na brizgo.
- **Ne odstranjujte** pokrovčka igle z brizge, dokler niste pripravljeni za injiciranje.

Pomembno: Pokrovček vrzite v vsebnik za ostre odpadke.

F. Na mestu injiciranja kožo stisnite v kožno gubo, da boste ustvarili trdno površino.

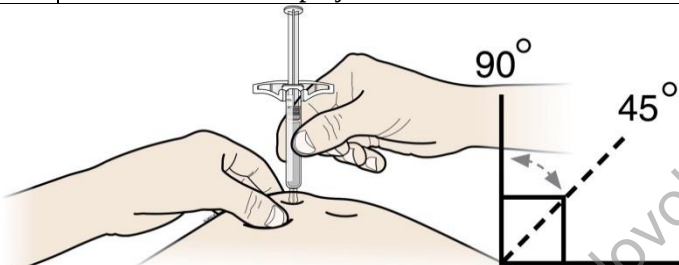


Kožno gubo čvrsto držite med palcem in prsti, da nastane približno 5 centimetrov široka površina.

Pomembno: Med injiciranjem držite kožo stisnjeno v kožno gubo.

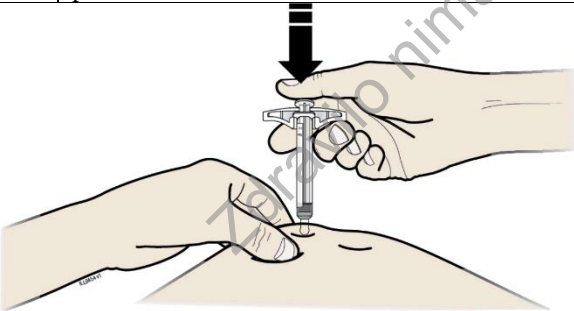
3. korak: Injiciranje

G. Držite kožno gubo. Brizgo, ki ste ji odstranili pokrovček z igle, zabodite z iglo v kožo pod kotom 45 do 90 stopinj.

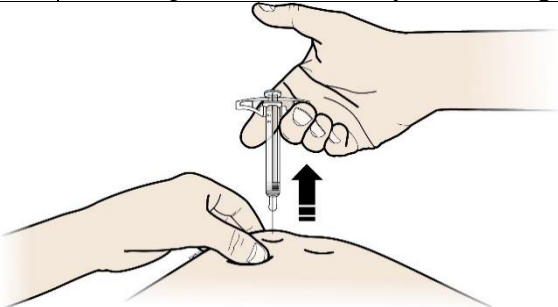


Ne položite prsta na bat brizge, medtem ko zabadate iglo.

H. S počasnim in enakomernim pritiskom potisnite bat brizge do konca dol, dokler se ne preneha premikati.



I. Ko ste opravili, odmaknite palec in brizgo previdno dvignite od kože.



4. korak: Zaključek

J. Uporabljeno brizgo in pokrovček igle odvrzite.



- Uporabljene brizge **ne uporabite** ponovno.
- **Ne uporabite** zdravila, ki je ostalo v uporabljeni brizgi.
- Uporabljeno brizgo zdravila SOLYMBIC nemudoma po injiciranju dajte v vsebnik za ostre odpadke. Brizge **ne zavržite** med gospodinjske odpadke.
- Z zdravnikom ali farmacevtom se posvetujte o pravilnem odlaganju. Morda obstajajo lokalne smernice za odlaganje.
- **Ne reciklirajte** brizge ali vsebnika za ostre odpadke ter ju ne vrzite med gospodinjske odpadke.

Pomembno: Vsebnik za ostre odpadke vedno shranjujte nedosegljivega otrokom!

K. Preglejte mesto injiciranja.

Če opazite kri, na mesto injiciranja pritisnite s kosmom vate ali zložencem iz gaze. Mesta injiciranja **ne drgnite**. Če je treba, namestite obliž.

Navodilo za uporabo

SOLYMBIC 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku adalimumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred uporabo natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo SOLYMBIC in med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC. To opozorilno kartico imejte pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo SOLYMBIC in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo SOLYMBIC
3. Kako uporabljati zdravilo SOLYMBIC
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila SOLYMBIC
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo SOLYMBIC in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo SOLYMBIC vsebuje zdravilno učinkovino adalimumab, selektivni zaviralec imunskega sistema.

Zdravilo SOLYMBIC je namenjeno za zdravljenje revmatoidnega artritisa, artritisa, povezanega z entezitisom, pri otrocih, starih od 6 do 17 let, ankilozirajočega spondilitisa, aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, psoriatičnega artritisa, luskavice (psoriaze), hidradenitis suppurativa, pediatrične luskavice (pri bolnikih, ki tehtajo ali od 23 do 28 kg ali 47 kg in več), Chronove bolezni pri odraslih in otrocih, ulceroznega kolitisa in neinfekcijskega uveitisa, ki prizadene zadnji del očesa. Je zdravilo, ki ublaži vnetno dogajanje pri teh boleznih. Zdravilna učinkovina, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo, pridobljeno iz gojenih celic. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki prepoznajo druge specifične beljakovine in se nanje vežejo.

Adalimumab se veže na specifično beljakovino (tumorje nekrotizirajoči faktor ali TNF α), ki je pri vnetnih boleznih, kakršne so revmatoidni artritis, artritis, povezan z entezitisom, ankilozirajoči spondilitis, aksialni spondiloarthritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, luskavica (psoriaza), hidradenitis suppurativa, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis, neinfekcijski uveitis, ki prizadene zadnji del očesa, prisoten v večji koncentraciji.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili zdravilo SOLYMBIC.

Zdravilo SOLYMBIC je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo SOLYMBIC upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo SOLYMBIC ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo SOLYMBIC dobivate samo.

Artritis, povezan z entezitisom

Artritis, povezan z entezitisom, je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, dobili zdravilo SOLYMBIC.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo SOLYMBIC.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetje sklepov, povezano s kožno luskavico.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo SOLYMBIC upočasni napredovanje prizadetosti sklepnih hrustancev in kosti, ki jo povzroči bolezen, in izboljša telesno delovanje.

Luskavica (psoriza) v plakih pri odraslih in otrocih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice (psoriaze) v plakih pri odraslih. Zdravilo SOLYMBIC se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo ali od 23 do 28 kg ali 47 kg ali več, pri katerih lokalno zdravljenje in zdravljenja s svetlobo nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozličke) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogostejše prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih. Zdravilo SOLYMBIC lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih 6 do 17 let. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo SOLYMBIC.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesa.

Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje ulceroznega kolitisa pri odraslih. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzivali, boste prejeli zdravilo SOLYMBIC za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni.

Neinfekcijski uveitis, ki prizadene zadnji del očesa

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa. Zdravilo SOLYMBIC se uporablja za zdravljenje pri odraslih z neinfekcijskim uveitisom, tj. vnetjem, ki prizadene zadnji del očesa. To vnetje povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo SOLYMBIC deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo SOLYMBIC

Ne uporabljajte zdravila SOLYMBIC:

- če ste alergični na adalimumab ali katerokoli sestavino tega zdravila, navedeno v poglavju 6.
- če imate hudo okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila SOLYMBIC se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom:

- Če doživite alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila SOLYMBIC ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.
- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila SOLYMBIC posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate okvarjeno delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali druge oportunistične okužbe, in sepso, in so lahko v redkih primerih smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila SOLYMBIC.
- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni kartici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste prejeli preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.
- Zdravniku morate povedati, če živite na območju ali potujete v predele, kjer so endemične glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza.
- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.
- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi se lahko našli HBV. Vaš zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo SOLYMBIC lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo tega virusa. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.
- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetenjši za okužbe, če jemljete zdravilo SOLYMBIC. Vi sami in vaš zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom SOLYMBIC. Pomembno je, da poveste svojemu zdravniku, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.
- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo SOLYMBIC. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila SOLYMBIC.

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen, kot je multipla skleroza, bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate oziroma tudi še nadalje dobivate zdravilo SOLYMBIC. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.
- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC ne sme uporabljati. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom SOLYMBIC opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče. Če ste prejeli zdravilo SOLYMBIC med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejeli zdravilo SOLYMBIC, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.
- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom SOLYMBIC, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika.
- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.
- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali adalimumab ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (vrsto raka, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (vrsto raka, ki prizadene kri in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo SOLYMBIC, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri nekaterih bolnikih, ki dobivajo adalimumab, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če vaš otrok prejema azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom SOLYMBIC. Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje suho naravno gumo (derivat lateksa), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Za izboljšanje sledljivosti tega zdravila morata zdravnik ali farmacevt v bolnikovi dokumentaciji zabeležiti trgovsko ime in serijsko številko zdravila, ki ste ga prejeli. Morda boste tudi vi želeli zapisati te podatke za primer, da jih bodo od vas še kdaj zahtevali.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila SOLYMBIC opravi vsa potrebna cepljenja.
- Če sta priporočena odmerka drugačna od 40 mg, ne uporabljajte 40 mg napolnjenih injekcijskih peresnikov.

Druga zdravila in zdravilo SOLYMBIC

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo SOLYMBIC se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).

Zdravila SOLYMBIC ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Vplivi zdravila SOLYMBIC pri nosečnicah niso znani, zato uporaba zdravila SOLYMBIC pri nosečih ženskah ni priporočljiva. Priporočljivo je, da ne zanosite, zato morate med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC in vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila SOLYMBIC uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito. Če zanosite, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Ni znano, ali se zdravilo SOLYMBIC izloča v materinem mleku.

Če dojite, morate dojenje med zdravljenjem z zdravilom SOLYMBIC prekiniti in ne smete dojiti vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravila SOLYMBIC. Če ste prejemali zdravilo SOLYMBIC med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo SOLYMBIC, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo (za več informacij glejte poglavje o cepljenju).

Če menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z vašim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo SOLYMBIC ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja s stroji. Po dajanju zdravila SOLYMBIC se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo SOLYMBIC vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,8 ml odmerek; to pomeni, da je praktično "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo SOLYMBIC

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Odrasli z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Zdravilo SOLYMBIC se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis in za bolnike s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila SOLYMBIC nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo SOLYMBIC dobivate samo.

Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom SOLYMBIC ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg vsak teden.

Otroci z artritisom, povezanim z entezitisom

Priporočeni odmerek zdravila SOLYMBIC za bolnike z artritisom, povezanim z entezitisom, stare od 6 do 17 let, je odvisen od višine in telesne mase otroka. Otrokov zdravnik vam bo povedal, kakšen je ustrezen odmerek, ki ga boste uporabljali.

Odrasli z luskavico

Običajni začetni odmerek za odrasle z luskavico (psoriarzo) je 80 mg, nato pa 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila SOLYMBIC tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Glede na vaš odziv vam bo zdravnik lahko povečal pogostnost odmerjanja na 40 mg vsak teden.

Otroci ali mladostniki z luskavico v plakih

Priporočeni odmerek zdravila SOLYMBIC za bolnike, stare od 4 do 17 let, z luskavico v plakih je odvisen od telesne mase vašega otroka. Zdravilo SOLYMBIC se lahko uporablja le pri bolnikih, ki tehtajo ali od 23 do 28 kg ali 47 kg in več. Otrokov zdravnik vam bo povedal kakšen je ustrezen odmerek, ki ga boste uporabljali.

Odrasli s hidradenitis suppurativa

Običajni začetni odmerek je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden. Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Odrasli s Crohnovo boleznijo

Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg na začetku, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 160 mg (v štirih 40 mg injekcijah na en dan ali v dveh 40 mg injekcijah dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje in potem 40 mg vsak drugi teden. Odvisno od vašega odziva lahko zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 40 mg vsak teden.

Otroci ali mladostniki s Crohnovo boleznijo

Otroci ali mladostniki, ki tehtajo manj kot 40 kg:

Običajni začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden. Glede na vaš odziv lahko zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Pri otrocih in mladostnikih, ki tehtajo manj kot 40 kg in imajo Crohnovo bolezen, za odmerek 20 mg ne uporabljajte 40 mg napolnjenega injekcijskega peresnika. Za 20 mg odmerek lahko uporabljate 20 mg raztopino za injiciranje v napolnjeni injekcijski *brizgi*.

Otroci in mladostniki, ki tehtajo 40 kg ali več:

Običajni začetni odmerek je 80 mg, ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden. Glede na vaš odziv lahko zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 40 mg vsak teden.

Odrasli z ulceroznim kolitisom

Običajen odmerek zdravila SOLYMBIC pri odraslih z ulceroznim kolitisom je 160 mg na začetku (odmerek je lahko štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali po dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje, nato pa 40 mg vsak drugi teden. Glede na vaš odziv lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden.

Odrasli z neinfekcijskim uveitisom

Običajni začetni odmerek za odrasle z neinfekcijskim uveitisom je 80 mg, čemur sledi odmerek 40 mg, ki se ga daje vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila SOLYMBIC morate nadaljevati tako dolgo kot vam je naročil zdravnik.

V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila SOLYMBIC. Zdravilo SOLYMBIC se lahko daje tudi samo.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo SOLYMBIC se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Če ste uporabili večji odmerek zdravila SOLYMBIC, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo SOLYMBIC pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z njim ali s farmacevtom in mu povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo SOLYMBIC

Če si pozabite dati injekcijo, si jo morate injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo SOLYMBIC

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo SOLYMBIC, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prekinitvi zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila lahko tudi to zdravilo povzroči neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina stranskih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila SOLYMBIC.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli;
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezen krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo adalimumaba:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko prizadenejo več kot 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo in srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- mišičnoskeletna bolečina.

Pogosti neželeni učinki (lahko prizadenejo do 1 od 10 bolnikov):

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in ocvirki);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- stisnenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica;
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematomi;
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem;
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

Občasni neželeni učinki (lahko prizadenejo do 1 od 100 bolnikov):

- oportunistične okužbe (ki vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak;
- rak, ki zajame limfni sistem;
- melanom;
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot sarkoidoze);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija;
- kap;
- dvojni vid;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter;
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- razpad trebušnih mišic;
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki neželeni učinki (lahko prizadenejo do 1 od 1000 bolnikov):

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezen živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija;
- hepatitis;
- reaktivcija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);

- edem obraza povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetje kožnega izpuščaja);
- sindrom podoben lupusu.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merkelovih celic (tip kožnega raka);
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri adalimumabu, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko prizadenejo več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti neželeni učinki (lahko prizadenejo do 1 od 10 bolnikov):

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi.

Redki neželeni učinki (lahko prizadenejo do 1 od 1000 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- odpoved jeter.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerikoli neželen učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso omenjeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila SOLYMBIC

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli za "EXP". Rok uporabe zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila SOLYMBIC lahko shranite pri temperaturi do največ 25 °C za obdobje do 14 dni. Napolnjen injekcijski peresnik mora biti zaščiten pred svetlobo in zavržen, če ga ne uporabite v obdobju 14 dni.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo SOLYMBIC

- Zdravilna učinkovina je adalimumab. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba v 0,8 ml raztopine.
- Pomožne snovi so ledocet, saharoza, polisorbit 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila SOLYMBIC in vsebina pakiranja

Zdravilo SOLYMBIC je bistra in brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

Eno pakiranje vsebuje 1, 2, 4 ali 6 40 mg napolnjenih injekcijskih peresnikov.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

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

Imetnik dovoljenja za promet

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

Izdelovalec

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irsko

Izdelovalec

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
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

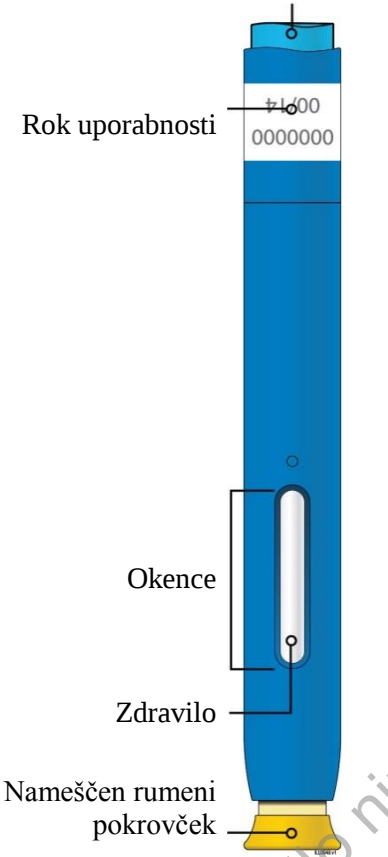
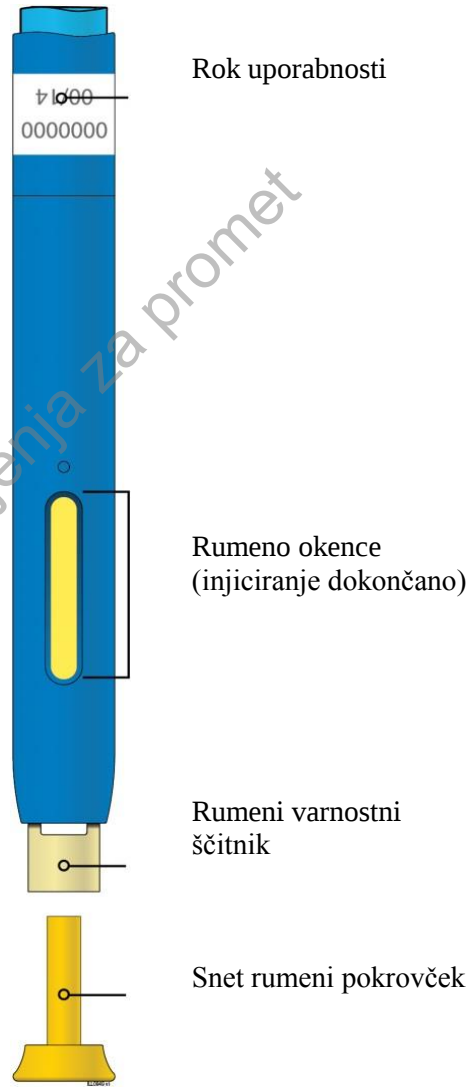
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Navodila za uporabo:
 SOLYMBIC napolnjen injekcijski peresnik SureClick za enkratno uporabo
 Za subkutano uporabo.

Sestavni deli	
Pred uporabo	Po uporabi
Modri sprožilni gumb  Rok uporabnosti Okence Zdravilo Nameščen rumeni pokrovček	 Rok uporabnosti Rumeno okence (injiciranje dokončano) Rumeni varnostni ščitnik Snet rumeni pokrovček
Pomembno: Znotraj je igla.	

Pomembno

Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila SOLYMBIC preberite te pomembne informacije:

Uporaba napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila SOLYMBIC

- Pomembno je, da si vi ali oseba, ki za vas skrbi, zdravila ne poskušate injicirati sami, dokler vas ali osebo, ki za vas skrbi, tega ne nauči zdravstveni delavec.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila SOLYMBIC **ne uporabljajte**, če je padel na trdo površino. V takšnem primeru je lahko del napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila SOLYMBIC zlomljen, tudi če to ni vidno. Uporabite nov napolnjen injekcijski peresnik zdravila SOLYMBIC.
- Pokrovček igle na napolnjenem injekcijskem peresniku zdravila SOLYMBIC vsebuje suho naravno gumo, ki vsebuje lateks. Povejte zdravstvenemu delavcu, če ste alergični na lateks.

1. korak: Priprava

A. Vzemite en napolnjen injekcijski peresnik zdravila SOLYMBIC iz škatle.

Previdno dvignite napolnjeni injekcijski peresnik naravnost iz škatle.

Originalno pakiranje z neuporabljenimi napolnjenimi injekcijskimi peresniki dajte nazaj v hladilnik.

Da bo injiciranje bolj udobno, pustite napolnjen injekcijski peresnik za **15 do 30** minut na sobni temperaturi, preden začnete z injiciranjem.

- **Ne vračajte** napolnjenega injekcijskega peresnika nazaj v hladilnik, ko je le-ta dosegel sobno temperaturo.
- **Ne poskušajte ogrevati** napolnjenega injekcijskega peresnika z virom toplote, kot na primer z vročo vodo ali v mikrovalovni pečici.
- **Ne stresajte** napolnjenega injekcijskega peresnika.
- **Ne odstranite** še rumenega pokrovčka z napolnjenega injekcijskega peresnika.

B. Preglejte napolnjen injekcijski peresnik zdravila SOLYMBIC.



Nameščen rumeni
pokrovček

Okence

Zdravilo

Prepričajte se, da je zdravilo v okencu bistro in brezbarvno do rahlo rumenkasto.

- **Ne uporabite** napolnjenega injekcijskega peresnika, če:
 - je zdravilo motno ali obarvano ali vsebuje kosmiče ali delce.
 - se kateri koli del zdi zdrobljen ali zlomljen.
 - vam je napolnjeni injekcijski peresnik padel na trdo površino.
 - manjka rumeni pokrovček igle ali ta ni varno nameščen.
 - je že pretekel datum roka izteka uporabnosti, ki je naveden na nalepki.

V vseh teh primerih uporabite nov napolnjen injekcijski peresnik.

C. Pripravite ves material, potreben za injiciranje.

Dobro si umijte roke z milom in vodo.

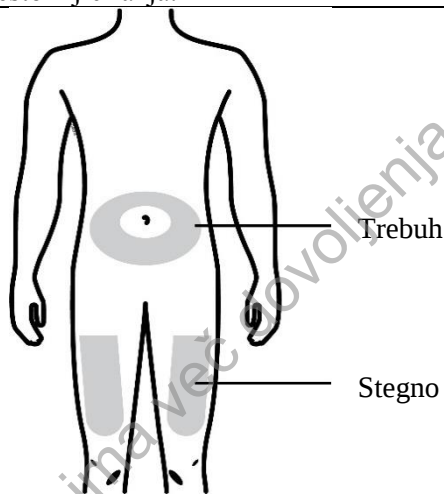
Na čisto, dobro osvetljeno delovno površino položite nov napolnjen injekcijski peresnik.

Potrebovali boste tudi ta dodaten material, ki pa ni vključen v škatli:

- Alkoholne zložence
- Kosem vate ali zloženec iz gaze
- Obliž
- Vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov



D. Pripravite in očistite mesto injiciranja.



Uporabite lahko:

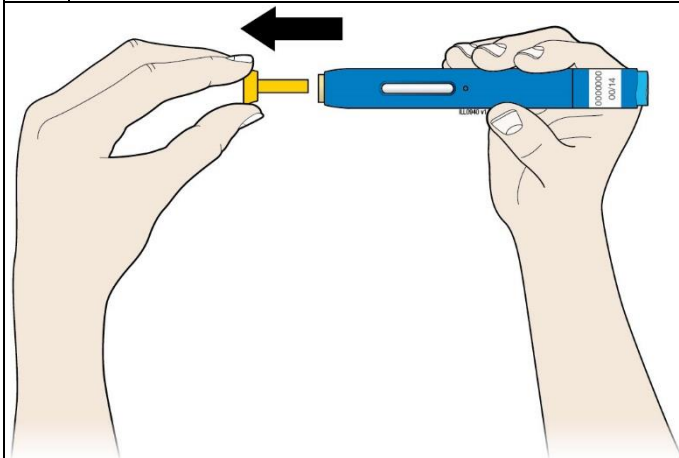
- Stegno
- Trebuh, razen 5 centimetrov v okolici popka

Očistite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pustite, da se koža osuši.

- Tega predela se pred injiciranjem **ne dotikajte** več.
- Če želite uporabiti isto mesto za injiciranje, se prepričajte, da ne boste injicirali na isti točki kot ste pri predhodnem injiciranju.
 - **Ne injicirajte** v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali zatrdela. Izognite se injiciranju v predele, kjer so brazgotine ali strije.
- Če imate luskavico, se morate izogibati injiciranju neposredno v dvignjen, zadebeljen, pordel ali luskast predel kože ali lezijo.

2. korak: Pripravite se

E. Ko ste pripravljeni na injiciranje, potegnite rumeni pokrovček igle naravnost s peresnika.

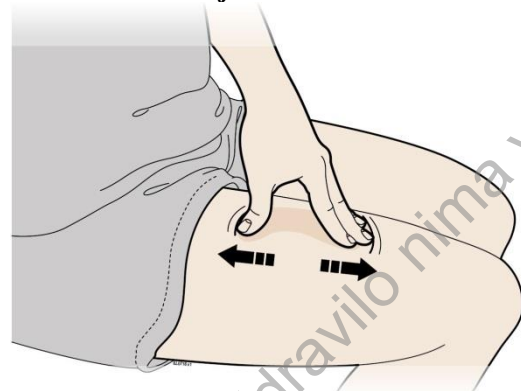


Normalno je, da se na koncu igle ali rumenega varnostnega ščitnika pokaže kapljica tekočine.

- **Ne sučite ali upogibajte** rumenega pokrovčka igle.
- **Ne nameščajte** rumenega pokrovčka igle nazaj na napolnjen injekcijski peresnik.
- **Ne odstranjujte** rumenega pokrovčka igle z napolnjenega injekcijskega peresnika, dokler niste pripravljeni za injiciranje.

F. Raztegnite ali stisnite mesto injiciranja, da boste ustvarili trdno površino.

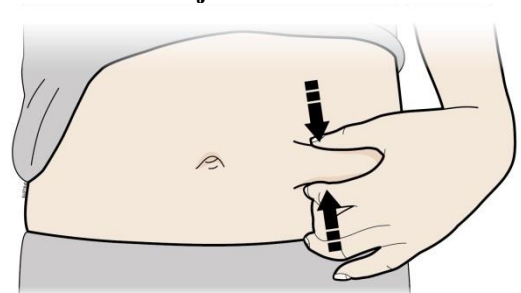
Način z raztezanjem



Kožo čvrsto raztegnite tako, da palec in prste razmaknete v nasprotni smeri in tako ustvarite približno 5 centimetrov širok predel.

ALI

Način s stiskanjem

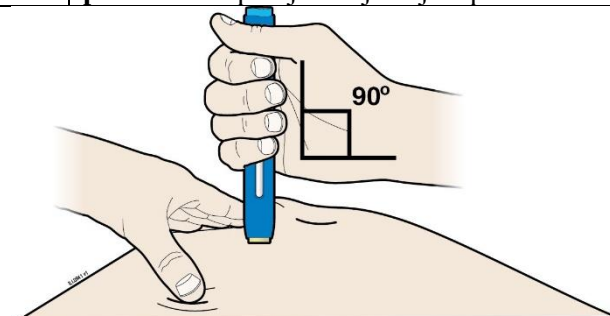


S palcem na eni in prsti na drugi strani čvrsto stisnite kožno gubo, da nastane približno 5 centimetrov široka površina.

Pomembno: Kožo med injiciranjem držite raztegnjeno ali stisnjeno.

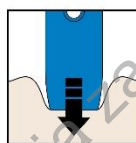
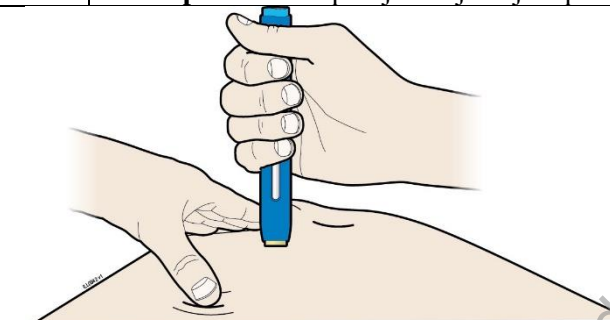
3. korak: Injiciranje

- G.** Kožo držite raztegnjeno ali stisnjeno v gubo. Rumeni pokrovček mora biti odstranjen; **prislonite** napolnjeni injekcijski peresnik na kožo pod kotom 90 stopinj.



Pomembno: Ne dotikajte se še modrega sprožilnega gumba.

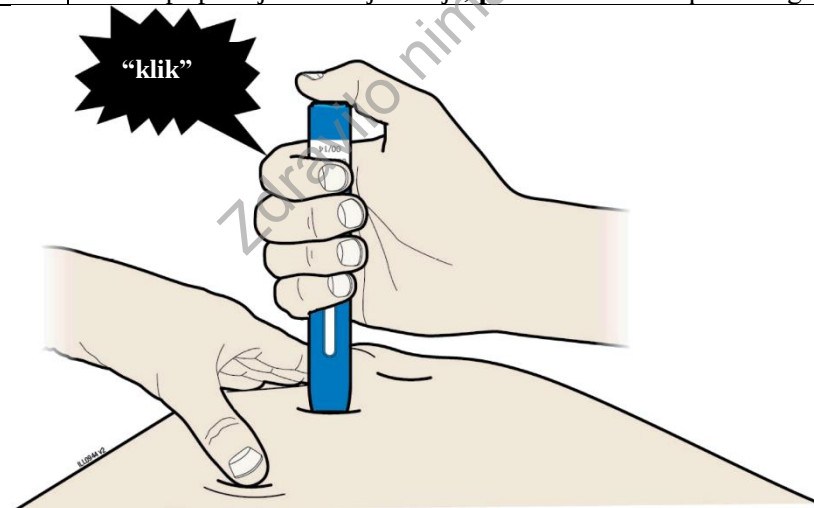
- H.** Trdno **pritisnite** napolnjeni injekcijski peresnik ob kožo, dokler se ne neha premikati.



Pritisnite dol

Pomembno: Potisniti morate do konca dol, vendar se ne dotikajte modrega sprožilnega gumba, dokler niste pripravljeni na injiciranje.

- I.** Ko ste pripravljeni na injiciranje, **pritisnite** modri sprožilni gumb.



J. Še naprej **pritiskajte** ob kožo. Injiciranje lahko traja približno 10 sekund.

~10 sek

Ko je injiciranje končano, postane okence rumeno.

Opomba: Potem ko boste napolnjeni injekcijski peresnik odmaknili od kože, bo samodejno prekril iglo.

Pomembno: Ko boste napolnjeni injekcijski peresnik odmaknili od kože in če okence ni postalo rumeno, ali če izgleda, kot da se zdravilo še vedno injicira, to pomeni, da niste prejeli celotnega odmerka. Takoj pokličite zdravnika.

4. korak: Zaključek

K. Uporabljeni napolnjeni injekcijski peresnik in rumeni pokrovček igle odvrzite.

- Uporabljen napolnjen injekcijski peresnik nemudoma po injiciranju dajte v vsebnik za ostre odpadke. Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne zavržite** med gospodinjske odpadke.
- Z zdravnikom ali farmacevtom se posvetujte o pravilnem odlaganju. Morda obstajajo lokalne smernice za odlaganje.
- Uporabljenega napolnjenega injekcijskega peresnika **ne uporabite** ponovno.
- **Ne reciklirajte** napolnjenega injekcijskega peresnika ali vsebnika za ostre odpadke ter ju ne vrzite med gospodinjske odpadke.

Pomembno: Vsebnik za ostre odpadke vedno shranjujte nedosegljivega otrokom!

L.	Preglejte mesto injiciranja.
Če opazite kri, na mesto injiciranja pritisnite s kosmom vate ali zložencem iz gaze. Mesta injiciranja ne drgnite . Če je treba, namestite obliž.	

Zdravilo nima več dovoljenja za promet