

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hukyndra 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка 0.2 ml предварително напълнена спринцовка с единична доза съдържа 20 mg адалимумаб.

Адалимумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчници на китайски хамстери.

Помощни вещества с известно действие:
Всеки 1 ml съдържа 1 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Hukyndra в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години, при които отговорът към един или повече от модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти (DMARD) е бил недостатъчен. Hukyndra може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо (за ефикасността при монотерапия вж. точка 5.1). Hukyndra не е проучван при пациенти на възраст под 2 години.

Артрит, свързан с ентезит

Hukyndra е показан за лечение на активен артрит, свързан с ентезит, при пациенти на 6-годишна възраст и по-големи, които са се повлияли недостатъчно или имат непоносимост към конвенционалната терапия (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Hukyndra е показан за лечение на тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши над 4-годишна възраст, които не са се повлияли достатъчно или са неподходящи за локална терапия и фототерапии.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Hukyndra е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (на възраст над 6 години), при които има неадекватен отговор към конвенционалната терапия, включително първична хранителна терапия и кортикостероид и/или имуномодулатор, или които имат непоносимост към или противопоказания за тези терапии.

Увеит при педиатрични пациенти

Hukyndra е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при педиатрични пациенти, навършили 2 години, при които има неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционалната терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Hukyndra трябва да бъде започнато и контролирано от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на заболяванията, за които Hukyndra е показан. Препоръчва се офталмолозите да се консултират с подходящ специалист преди започване на лечение с Hukyndra (вж. точка 4.4). На пациентите, лекувани с Hukyndra, трябва да се дава напомняща карта на пациента.

След подходящо обучение за техниката на инжектиране, пациентите могат да си инжектират сами Hukyndra, ако техният лекар прецени, че това е подходящо и при необходимост чрез медицинско проследяване.

По време на лечение с Hukyndra е трябва да се оптимизират други съпътстващи терапии (напр. кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства).

Дозировка

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

Препоръчителната доза Hukyndra при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 1). Hukyndra се прилага през седмица чрез подкожно инжектиране.

Таблица 1. Доза Hukyndra за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
10 kg to < 30 kg	20 mg през седмица
≥ 30 kg	40 mg през седмица

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор се постига обикновено в рамките на 12 седмици от лечението. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

Няма съответно приложение на Hukyndra при пациенти на възраст под 2 години за това показание.

Артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза Hukyndra при пациенти с артрит, свързан с ентезит от 6-годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 2). Hukyndra се прилага през седмица чрез подкожно инжектиране.

Таблица 2. Доза Hukyndra при пациенти с артрит, свързан с ентезит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
15 kg to < 30 kg	20 mg през седмица
≥ 30 kg	40 mg през седмица

Адалимумаб не е проучван при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст под 6 години.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Hukyndra при пациенти с плакатен псориазис на възраст от 4 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 3). Hukyndra се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 3. Доза Hukyndra при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Тегло на пациента	Схема на прилагане
15 kg to < 30 kg	Начална доза от 20 mg, последвана от 20 mg през седмица, една седмица след началната доза
≥ 30 kg	Начална доза от 40 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след началната доза

Продължаването на лечението за повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, без отговор на терапията през този период от време.

Ако е показано повторно лечение с адалимумаб, трябва да се следват горните указания за дозиране и продължителност на лечението.

Безопасността на адалимумаб при педиатричните пациенти с плакатен псориазис е оценена в продължение на средно 13 месеца.

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 4 години за това показание.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Hukyndra при пациенти с болестта на Crohn, на възраст от 6 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 4). Hukyndra се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 4. Доза Hukyndra при педиатрични пациенти с болест на Crohn

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща Доза, Започвайки от Седмица 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 40 mg на седмица 0 и 20 mg на седмица 2 <p>В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза:</p> <ul style="list-style-type: none"> 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 	20 mg през седмица
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 <p>В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор както е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза:</p> <ul style="list-style-type: none"> 160 mg на седмица 0 и 80 mg на седмица 2 	40 mg през седмица

Пациенти, при които отговорът е незадоволителен, могат да имат полза от повишаване на дозата:

- < 40 kg: 20 mg всяка седмица
- ≥ 40 kg: 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица

При пациенти, при които няма отговор до седмица 12 продължаването на лечението трябва да бъде внимателно обмислено.

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 6 години за това показание.

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Hukyndra при педиатрични пациенти с увеит на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (Таблица 5). Hukyndra се прилага чрез подкожна инжекция.

При увеит при педиатрични пациенти няма опит в лечението с адалимумаб без съпътстващо лечение с метотрексат.

Таблица 5. Доза Hukyndra при педиатрични пациенти с увеит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
< 30 kg	20 mg през седмица в комбинация с метотрексат
≥ 30 kg	40 mg през седмица в комбинация с метотрексан

Когато се започва терапия с Hukyndra, може да бъде приложена натоварваща доза 40 mg за пациенти < 30 kg или 80 mg при пациенти ≥ 30 kg една седмица преди началото на поддържащата терапия. Липсват данни за употребата на натоварваща доза Hukyndra при деца на възраст < 6 години (вж. точка 5.2).

Няма съответно приложение на Hukyndra при деца на възраст под 2 години за това показание.

Препоръчва се ползата и рискът от продължително дългосрочно лечение да се оценяват ежегодно (вж. точка 5.1).

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Адалимумаб не е проучван при тези популации от пациенти. Не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.

Начин на приложение

Hukundra се прилага чрез подкожна инжекция. Пълни инструкции за употреба са дадени в листовката за пациента.

Hukundra се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и други видове опаковка.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).
- Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

С цел да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно документирани.

Инфекции

Пациентите, приемащи TNF-антагонисти, са по-податливи към сериозни инфекции. Нарушените функции на белите дробове могат да повишат риска от развитие на инфекция. Ето защо, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за инфекции, включително туберкулоза, преди, по време на и след лечението с Hukundra. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до четири месеца, проследяването трябва да продължи през целия този период.

Лечението с Hukundra не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително при хронични или локализиращи инфекции, докато инфекцията не бъде овладяна. При пациенти, които са били изложени на туберкулоза, и пациенти, които са пътували в райони с висок риск за заболяване от туберкулоза или ендемични микози като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза, рискът и ползата от лечението с Hukundra трябва да бъдат обмислени преди започване на лечението (вж. *Други опортюнистични инфекции*).

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Hukundra, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, прилагането на Hukundra трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Лекарите трябва да упражнят повишено внимание, когато обмислят прилагане на Hukundra при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или с подлежащи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имunosупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции

Съобщени са сериозни инфекции, включително сепсис, дължащ се на бактериални, микобактериални, инвазивни гъбични, паразитни, вирусни или други опортюнистични инфекции, като листериоза, легионелоза и пневмоцистоза при пациенти, получаващи адалимумаб.

Другите сериозни инфекции, наблюдавани при клинични проучвания, включват пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия. Съобщава се за случаи на хоспитализация или случаи с летален изход, свързани с инфекции.

Туберкулоза

Туберкулоза, включително реактивиране и ново начало на туберкулоза, е докладвана при пациенти, получаващи адалимумаб. Съобщенията включват белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на лечението с Hukyndra всички пациенти трябва да се оценят както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулозна инфекция. Тази оценка трябва да включва подробна медицинска оценка на пациентите с анамнеза на за туберкулоза или възможна предхождаща експозиция на хора с активна туберкулоза и предхождаща и/или настояща имunosупресивна терапия. При всички пациенти трябва да се проведат съответните скринингови изследвания, т.е. туберкулинов кожен тест и рентгенография на гръден кош (може да се приложат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези изследвания и резултатите от тях да бъдат записани в напомнящата карта на пациента. На предписващите се напомня за риска от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани.

Ако се диагностицира активна туберкулоза, не трябва да се започва терапия с Hukyndra (вж. точка 4.3).

Във всички, описани по-долу случаи, съотношението полза/риск от лечението трябва да бъде много внимателно обмислено.

Ако се подозира латентна туберкулоза, трябва да се проведе консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, трябва да се започне подходящо лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозна профилактична терапия преди започване на лечението с Hukyndra, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагане на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Hukyndra при пациенти с няколко или значими рискови фактори за туберкулоза, независимо от отрицателния тест за туберкулоза и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да бъде потвърдено провеждането на адекватен курс на лечение.

Въпреки профилактичното лечение за туберкулоза, при пациенти, лекувани с Hukyndra се срещат случаи на реактивиране на туберкулоза. Някои пациенти, които са били успешно лекувани за активна туберкулоза, са развили повторно активна туберкулоза, по време на лечение с адалимумаб.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечението с Hukyndra възникнат признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, изтощение/загуба на тегло, леко повишена температура, апатия).

Други опортюнистични инфекции

Опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции са били наблюдавани при пациенти, приемащи адалимумаб. Тези инфекции не са били системно разпознавани при пациенти, приемащи TNF-антагонисти и това е довело до закъснение в прилагането на подходящото лечение, понякога водещо до летален изход.

За пациенти, които развиват признаци и симптоми като треска, неразположение, загуба на тегло, потене, кашлица, диспнея и/или белодробни инфилтрати или други сериозни системни заболявания със или без съпътстващ шок, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция и прилагането на Nukyndra трябва да бъде своевременно преустановено. Диагностицирането и прилагането на емпирично противогъбично лечение при тези пациенти трябва да стават при консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Реактивация на хепатит В

Реактивация на хепатит В е настъпила при пациенти, получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, които са хронични носители на този вирус (т.е. положителен повърхностен антиген). При някои случаи се е стигнало до летален изход. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с Nukyndra. Препоръчва се консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В, при пациенти, които имат положителен тест за хепатит В инфекция.

Носителите на вируса на хепатит В (HVB), които се нуждаят от лечение с Nukyndra, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на терапията и в продължение на няколко месеца след прекратяване на терапията. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, трябва да се спре Nukyndra и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

TNF-антагонисти, включително адалимумаб, са свързани в редки случаи с ново начало или обостряне на клинични симптоми и/или рентгенографски данни за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и оптичен неврит и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да внимават при обмисляне на употребата на Nukyndra при пациенти с предшестващи или новопоявили се демиелинизиращи нарушения на централната или периферната нервна система; ако се развие някое от тези нарушения, трябва да се обмисли прекратяване на Nukyndra. Има известна връзка между междинния увеит и демиелинизиращите разстройства на централната нервна система. Трябва да се прави неврологична оценка при пациенти с неинфекциозен междинен увеит преди започване на терапия с Nukyndra и редовно по време на лечението, за да се оценят предварително съществуващи или развиващи се демиелинизиращи нарушения на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб са съобщавани рядко по време на клиничните проучвания. Не-сериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб са нечести по време на клиничните изпитвания. След прилагане на адалимумаб са получени съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия. Ако възникне анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Nukyndra трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресия

При проучване при 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с Hukyndra, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т-, В, НК-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

В контролираните части на клиничните проучвания с TNF-антагонисти, повече случаи на злокачествени заболявания, включително лимфоми, са наблюдавани сред пациентите, получаващи TNF-антагонисти, в сравнение с контролните пациенти. Случаите, обаче, са редки. В постмаркетингови условия са съобщавани случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. При пациенти с ревматоиден артрит с дългогодишно, високо активно възпалително заболяване има повишен фонов риск от развитие на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска. Според настоящите познания, при пациенти лекувани с TNF-антагонист, не може да бъде изключен възможен риск за развитие на лимфоми, левкемия и други злокачествени заболявания.

Има съобщения за злокачествени заболявания, някои от които с летален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията \leq 18 години), включително адалимумаб, в постмаркетингови условия. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Другите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено е фатален. Някои от тези хепатолиенални Т-клетъчни лимфоми, при адалимумаб, са възникнали при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или б-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или б-меркаптопурин с Hukyndra. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Hukyndra (вж. точка 4.8).

Не са провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или при които лечението с адалимумаб е продължено след развитието на злокачествено заболяване. Следователно, трябва да се обмисли с повишено внимание лечението с Hukyndra при тези пациенти (вж. точка 4.8).

Всички пациенти и, по-специално, пациентите с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или пациентите с псориазис и анамнеза за PUVA лечение, трябва да бъдат изследвани за наличието на немеланомен кожен рак преди и по време на лечението с Hukyndra. Докладвани са също меланом и меркел-клетъчен карцином при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително адалимумаб (вж. точка 4.8).

В експлораторно клинично проучване, оценяващо прилагането на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), се съобщава за по-голям брой случаи на развитие на злокачествени заболявания, локализиращи предимно в белите дробове или в областта на главата и шията, при пациентите лекувани с инфликсимаб, в сравнение с контролните пациенти. Всички пациенти са с анамнестични данни за тежка системна злоупотреба с тютюнопушене. Следователно, трябва да се внимава, когато се използва TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от злокачествено заболяване поради тежко тютюнопушене.

При настоящите данни не е известно дали лечението с адалимумаб влияе върху риска от развитие на дисплазия или рак на дебелото черво. Всички пациенти с улцерозен колит, които са

с повишен риск от дисплазия или карцином на дебелото черво (например пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит), или които са имали предишна анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва да бъдат скринирани за дисплазия на редовни интервали преди лечението и по време на хода на заболяването. Тази оценка трябва да включва колоноскопия и биопсии съгласно местните препоръки.

Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия са докладвани с TNF-антагонисти. Нежелани хематологични събития, включително медицински значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения) са докладвани при адалимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, предполагащи кръвна дискразия (например продължителна температура, поява на синини, кървене, бледност), докато са на лечение с Hukyndra. Трябва да се обмисли преустановяване на терапията с Hukyndra при пациенти с потвърдени значими хематологични аномалии.

Ваксинации

Подобни антияло-отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната противогрипна вирусна ваксина са наблюдавани в проучване при 226 възрастни участници с ревматоиден артрит, които са лекувани с адалимумаб или плацебо. Няма налични данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи адалимумаб.

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да бъдат с всички имунизации, направени своевременно в съответствие с настоящите указания за имунизация, преди започване на терапията с Hukyndra.

Пациентите, приемащи Hukyndra, могат да получат едновременно и ваксинации с изключение на живи ваксини. Прилагането на живи ваксини (напр. ваксина против BCG) при кърмачета, с експозиция на адалимумаб *in utero* не се препоръчва за 5 месеца след последната инжекция с адалимумаб на майката по време на бременността.

Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване на друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на застойната сърдечна недостатъчност и повишена смъртност от застойна сърдечна недостатъчност. Случаи на влошаване на застойната сърдечна недостатъчност се съобщават и при пациенти, получаващи Hukyndra. Hukyndra трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Hukyndra е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Hukyndra трябва да се преустанови при пациенти, които развиват нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

Лечението с Hukyndra може да доведе до образуване на автоимунни антитела. Не е известно въздействието на продължителното лечение с Hukyndra върху развитието на автоимунни заболявания. Ако след лечение с Hukyndra, пациентът развие симптоми, предполагащи лупус-подобен синдром и е положителен за антитела срещу двойно-верижната ДНК, не трябва да се прилага по-нататъшно лечение с Hukyndra (вж. точка 4.8).

Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания с едновременно прилагане на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерсепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със

самостоятелното прилагане на етанерсепт. Поради естеството на нежеланите реакции, наблюдавани при комбинираната терапия с етанерсепт и анакинра, подобни токсични прояви могат да се получат и от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Поради това не се препоръчва комбинацията на адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на адалимумаб с други биологични DMARDS (например анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва въз основа на възможния повишен риск от инфекции, включително сериозни инфекции и други потенциални фармакологични взаимодействия (вж. точка 4.5).

Хирургия

Има ограничен опит във връзка с безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с адалимумаб. Дългият полуживот на адалимумаб трябва да се има предвид, ако се планира хирургична процедура. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Hukyndra, трябва да бъде внимателно наблюдаван за инфекции и трябва да се предприемат подходящи действия. Има ограничен опит по отношение на безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават адалимумаб.

Запушване на тънките черва

Ако не се получи отговор на лечението при болест на Crohn, това може да показва наличие на фиксирана фибротична стриктура, която може да изисква хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че адалимумаб не влошава или не причинява стриктури.

Старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с адалимумаб пациенти на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока от тази сред пациентите на възраст под 65 години (1,5%). Някои от случаите са с летален изход. Особено внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,2 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 0.2 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка, което е еквивалентно на 1 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучен при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориазичен артрит, получаващи адалимумаб като монотерапия, и такива, приемащи едновременно метотрексат. Образоването на антитела е по-малко, когато адалимумаб се прилага заедно с метотрексат в сравнение с използването като монотерапия. Прилагането на адалимумаб без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

Комбинацията на адалимумаб и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4 „Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти“).

Комбинацията на адалимумаб и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4 „Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти“).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да обмислят употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат употребата ѝ в продължение на поне пет месеца след последното лечение с Hukyundra.

Бременност

Проспективно събрани данни от голям брой (приблизително 2100) случаи на бременност с раждане на живо дете, с експозиция на адалимумаб, с известен изход – живородени деца, включително повече от 1500 пациенти през първия триместър, не показва повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Крон (БК), лекувани с адалимумаб поне през първия триместър и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е разпространението при раждането на големи вродени дефекти. Честотата на случаите на бременност, завършващи с поне едно живородено дете с голям вроден дефект е 6/69 (8,7%) при жените с РА, лекувани с адалимумаб и 5/74 (6,8%) при нелекуваните жени с РА (некоригиран OR 1,31, 95% CI 0,38 – 4,52) и 16/152 (10,5%) при жените с БК, лекувани с адалимумаб и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% CI 0,31 – 4,16). Коригираният OR (отчитащ разликата в изходните стойности) е 1,10 (95% CI 0,45 – 2,73) при комбинирани РА и БК. За вторичните крайни точки спонтанни аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са докладвани случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

В проучване на свързана с развитието токсичност, проведено при маймуни, няма показания за матерна токсичност, ембриотоксичност или тератогенност. Няма налични предклинични данни за постнаталната токсичност на адалимумаб (вж. точка 5.3).

Поради инхибиране на TNF α , прилаганият по време на бременност адалимумаб може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Адалимумаб трябва да се използва по време на бременност, само ако е изрично необходимо.

Адалимумаб може да премине през плацентата в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с адалимумаб по време на бременност. Следователно, тези кърмачета могат да бъдат изложени на повишен риск от инфекция. Прилагането на живи ваксини (напр. ваксина против BCG) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва до 5 месеца, след последното приложение на адалимумаб инжекция на майката, по време на бременност.

Кърмене

Ограничената информация от публикуваната литература сочи, че адалимумаб се екскретира в кърмата при много ниски концентрации, като наличието на адалимумаб в кърмата е в концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво на майката. Приложен перорално имуноглобулин G, се подлага на чревна протеолиза и има ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмените новородени / кърмачета. Следователно Hukyundra може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват предклинични данни за ефекта на адалимумаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Hukyndra може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Hukyndra (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Адалимумаб е проучван в основни контролирани и отворени проучвания при 9506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и пациенти с аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориазис, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6089 пациенти, получаващи Hukyndra и 3801 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период.

Делът на пациентите, които са преустановили лечението си поради нежелани събития по време на двойнослепия, контролиран период на основните проучвания е 5,9% при пациентите, приемащи Hukyndra и 5,4% при пациентите, лекувани с контрола.

Най-често докладваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, хеморагия, болка или подуване), главоболие и мускуло-скелетна болка.

Докладвани са сериозни нежелани реакции за Hukyndra. TNF-антагонистите, като адалимумаб засягат имунната система и тяхната употреба може да въздейства върху защитата на тялото срещу инфекции и рак.

Фатални и живото-застрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепатолиенален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на адалимумаб.

Докладвани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения, апластична анемия, централни и периферни демиелинизиращи събития и съобщения за лупус, свързани с лупус състояния и синдром на Stevens-Johnson.

Педиатрична популация

Като цяло, нежеланите събития при педиатрични пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с наблюдаваните при възрастни пациенти.

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е представен по системно-органични класове и честота в таблица 6 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-

високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системо-органни класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 6: Нежелани реакции

Системо-органни класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, синусит, фарингит, назофарингит и херпес-вирусна пневмония)
	Чести	Системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип), интестинални инфекции (включително вирусен гастроентерит), инфекции на кожата и меките тъкани (включително паронихия, целулит, импетиго, некротизиращ фасциит и херпес зостер), инфекции на ухото, инфекции на устната кухина (включително херпес симплекс, орален херпес и инфекции на зъбите), инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), гъбични инфекции, ставни инфекции
	Нечести	Неврологични инфекции (включително вирусен менингит) опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиоидомикоза, хистоплазмоза и инфекция причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>), бактериални инфекции, очни инфекции, дивертикулит ¹⁾
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)*	Чести	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином), доброкачествени неоплазми
	Нечести	Лимфом**, неоплазми на плътните (масивни) органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	Левкемия ¹⁾
	С неизвестна честота	Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом ¹⁾ Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾ , Сарком на Kaposi

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много често	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Често	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечесто	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Често	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечесто	Саркоидоза ¹⁾ , васкулит
	Редки	Анафилаксия ¹⁾
Нарушения на метаболизма и храненето	Много често	Повишение на липидите
	Често	Хипокалиемия, Повишения пикочна киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, обезводняване
Психични нарушения	Често	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много често	Главоболие
	Често	Парестезии (включително хипестезия), мигрена, компресия на нервни коренчета
	Нечесто	Мозъчно-съдови инциденти ¹⁾ тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾
Нарушения на очите	Често	Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите
	Нечесто	Диплопия

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Глухота, тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	Тахикардия
	Нечести	Миокарден инфаркт ¹⁾ , аритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, зачервяване, хематом
	Нечести	Аневризма на аортата оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробен емболизъм ¹⁾ , интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив ¹⁾
	Редки	Белодробна фиброза ¹⁾
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроэзофагеална рефлуксна болест, sicca syndrome (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишени чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишени билирубин
	Редки	Хепатит реактивация на хепатит В ¹⁾ автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност ¹⁾

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ , уртикария, поява на кръвонасядания (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алоpecia ¹⁾ , пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване белези
	Редки	Еритема мултиформе ¹⁾ , синдром на Stevens-Johnson ¹⁾ , ангиоедем ¹⁾ , кожен васкулит ¹⁾ лихеноидна кожна реакция ¹⁾
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозита ¹⁾
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром ¹⁾
Нарушения на бъбреците и пикочните	Чести	Увреждане на бъбреците, хематурия
	Нечести	Никтурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритем на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, фебрилитет ¹⁾
	Нечести	Възпаление

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време), положителен тест за автоантитела (включително анти-двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
	С неизвестна честота	Повишено тегло ²⁾
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване на рани

* допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8

** включително отворените продължения на проучванията

1) включително данни от спонтанни съобщения

2) промяната в теглото спрямо изходното ниво за адалимумаб варира средно от 0,3 до 1,0 kg при показанията при възрастни в сравнение с (минус) -0,4 до 0,4 kg за плацебо за период на лечение от 4-6 месеца. Увеличение на теглото от 5-6 kg е наблюдавано и при дългосрочни продължения на проучвания със средна експозиция от около 1-2 години без контролна група, особено при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит. Механизмът зад този ефект не е ясен, но може да е свързан с противовъзпалителния ефект на адалимумаб.

Увеит

Профилът на безопасност при пациенти с увеит, лекувани с адалимумаб през седмица, е в съответствие с познатия профил на безопасност на адалимумаб.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 12,9% от пациентите, лекувани с Nукyндра, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение със 7,2% от пациентите, получили плацебо или активна контрола. Реакциите на мястото на инжектиране, като цяло, не са довели до преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Инфекции

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни честотата на инфекциите е била 1,51 на пациентогодина при пациентите, лекувани с адалимумаб и 1,46 на пациентогодина при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола. Инфекциите са били предимно назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит. Повечето пациенти са продължили лечението с адалимумаб след отшумяване на инфекцията.

Честотата на сериозните инфекции е била 0,04 на пациентогодина при пациентите, лекувани с адалимумаб и 0,03 на пациентогодина при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола.

При контролирани и открити проучвания на адалимумаб при възрастни и педиатрични пациенти са докладвани сериозни инфекции (включително фатални инфекции, които са се появявали рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или екстрапулмонална хистоплазма, бластомикоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза, кандидоза, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите с туберкулоза са възникнали през първите осем месеца след започване на лечението и може да отразяват повторна поява на латентното заболяване.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини по време на изпитвания на адалимумаб при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит). В допълнение, не са наблюдавани злокачествени заболявания при 192 педиатрични пациенти с експозиция от 498,1 пациентогодини по време на клинични проучвания с Hukyndra при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациентогодини по време на клинично изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с хроничен плакетен псориазис. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациенто-години по време на клиничното изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основни клинични проучвания на адалимумаб с минимална продължителност от 12 седмици при възрастни пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилитоартрит без рентгенографски данни за АС, псориазис, гноен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1000 пациентогодини при 5291 лекувани с адалимумаб пациенти *срочно* честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1000 пациенто-години при 3444 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 4,0 месеца за адалимумаб и 3,8 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 8,8 (6,0, 13,0) на 1000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,7 (1,4, 5,4) на 1000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е била 0,7 (0,2, 2,7) на 1000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1000 пациентогодини сред контролните пациенти.

При комбиниране на контролираните части от тези проучвания с продължаващите и завършени отворени продължения на проучванията с медиана на продължителност от приблизително 3,3 години, обхващащи 6427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, честотата на спонтанно съобщените злокачествени заболявания е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Честотите на спонтанно съобщените немеланомни форми на кожен рак и лимфоми са съответно приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит има съобщения за редки случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб (вж. точка 4.4).

Автоантитела

При проучвания I - V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези изпитвания при 11,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб и 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са били отрицателни за антинуклеарни антитела на изходно ниво, са съобщили положителни нива в Седмица 24. Само двама от 3441 лекувани с адалимумаб пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориаичен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупус-подобен синдром. Пациентите са се подобрили след преустановяване на лечението. Нито един пациент не е развил лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани Фаза 3 клинични проучвания на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориаичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани клинични изпитвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години и с артрит, свързан с ентезит на възраст от 6 до 17 години, повишение на ALT ≥ 3 x ULN е наблюдавано при 6,1% от пациентите, лекувани с Hukyndra, и при 1,3% от пациентите на лечение с контрола. Повечето случаи на повишение на ALT възникват при едновременна употреба с метотрексат. Не е наблюдавано повишение на ALT ≥ 3 x ULN при клиничното изпитване фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани изпитвания Фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период в диапазона от 4 до 52 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 0,9% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 0,9% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани изпитвания фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с Болест на Crohn, в което е оценена ефикасността и безопасността на две поддържащи схеми на прилагане, коригирани спрямо телесното тегло след индукционна, коригирана спрямо телесното тегло терапия с продължителност до 52 седмици, повишение на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) е настъпило при 2,6% (5/192) от пациентите, като 4 от тях са приемали съпътстващи имуносупресори на изходно ниво.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с плакетен псориаизис с контролен период от 12 до 24 седмици повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 1,8% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,8% от лекуваните с контрола пациенти.

Не е наблюдавано повишение на ALT ≥ 3 x ULN в клиничното изпитване фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакетен псориаизис.

В контролирани проучвания на адалимумаб (начални дози 80 mg в Седмица 0, последвани от 40 mg през седмица, започвайки от Седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици с медиана на експозицията съответно 166,5 дни при пациенти, лекувани с адалимумаб, и 105,0 дни при лекуваните с контрола пациенти, увеличение на стойностите на ALT ≥ 3 x ULN е настъпило при 2,4% от пациентите на адалимумаб и при 2,4% от лекуваните с контрола пациенти.

За всички показания в клиничните проучвания пациентите с повишени ALT са били асимптоматични, като в повечето случаи повишението е било преходно и е отшумяло при продължаване на терапията. Въпреки това, съществуват пост-маркетингови съобщения за чернодробна недостатъчност, както и за по-малко тежки чернодробни нарушения, които могат

да предхождат чернодробната недостатъчност, като хепатит, включително автоимунен хепатит при пациенти, получаващи адалимумаб.

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

При проучвания при болест на Crohn е наблюдавана по-висока честота на злокачествени заболявания и нежелани реакции, свързани със сериозна инфекция, при комбинацията на адалимумаб и азатиоприн/6-меркаптопурин, в сравнение със самостоятелно прилаган адалимумаб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана доза-лимитираща токсичност по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са били многократно прилагани интравенозни дози от 10 mg/kg, които са около 15 пъти по-високи от препоръчителната доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- α). АТС код: L04AB04

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF.

Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC₅₀ от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични ефекти

След лечение с адалимумаб се наблюдава бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които водят до ремоделиране на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след прилагане на адалимумаб. При пациентите на лечение с Hukyndra обикновено се наблюдава подобрене в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

Наблюдавано е също бързо понижаване на нивата на CRP, при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит и гноен хидраденит след лечение с Hukyndra. При пациенти с болестта на Crohn е наблюдавано понижаване на броя на клетките, експресиращи маркерите на възпалението в дебелото черво, включително значимо намаление в експресията на TNF α . Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни с ревматоиден артрит

Адалимумаб е оценявана при над 3 000 пациенти във всички клинични проучвания на ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на адалимумаб за лечение на ревматоидния артрит са оценени в пет рандомизирани, двойно-слепи и добре контролирани проучвания. Някои пациенти са лекувани с продължителност до 120 месеца.

Проучване I на ревматоидния артрит (РА) е оценявало 271 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години, провели са неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен лекарствен продукт и са имали недостатъчен ефект от прилагането на метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg (10 mg при непоносимост към метотрексат) седмично, и чиято доза метотрексат е останала постоянно на 10 до 25 mg седмично. Прилагани са дози от 20, 40 или 80 mg Hukyndra или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II на РА е оценявало 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и са провели неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен продукт. Прилагани са дози от 20 или 40 mg адалимумаб чрез подкожно инжектиране през седмица с плацебо в алтернативните седмици или всяка седмица, в продължение на 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са позволявани други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти.

Проучване III на РА е оценявало 619 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и които са имали неефективен отговор към метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg или са имали непоносимост към 10 mg метотрексат, прилаган всяка седмица. В това проучване е имало три групи пациенти. Първата е получавала инжекции с плацебо ежеседмично в продължение на 52 седмици. Втората е получавала 20 mg адалимумаб ежеседмично в продължение на 52 седмици. Третата група е получавала 40 mg адалимумаб през седмица и инжекции с плацебо в алтернативните седмици. След приключване на първите 52 седмици 457 пациенти са включени във фазата на открито продължение, в която е прилаган 40 mg адалимумаб/метотрексат през седмица за период до 10 години.

Проучване IV на РА е оценявало главно безопасността при 636 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години. На пациентите е било позволено или да не бъдат лекувани досега с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти, или да останат на предшестващото си ревматологично лечение при условие, че то е било стабилно за минимум 28 дни. Леченията включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлороквин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са били рандомизирани за прилагане на 40 mg Hukyndra или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване V на РА е оценявало 799 нелекувани с метотрексат, възрастни пациенти с умерено до тежко изразен ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване е оценявало ефективността на комбинацията адалимумаб 40 mg през седмица и метотрексат, монотерапията с адалимумаб 40 mg през седмица и монотерапията с метотрексат, за редуциране на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит в продължение на 104 седмици. След приключване на първите 104 седмици, на 497 пациенти, включени във фазата на открито продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб през седмица за период до 10 години.

Първична крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторична крайна точка в проучване IV на РА е било установяването на процента от пациенти, които са достигнали отговор 20 по ACR в Седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V на РА е била установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в Седмица 52. Проучвания III и

V на РА са имали за допълнителна първична крайна точка в Седмица 52 установяването на забавяне на прогресията на заболяването (според рентгенологичните резултати). Проучване III на РА е имало за първична крайна точка и установяването на промените в качеството на живот.

Отговор по ACR

Процентът на лекуваните с адалимумаб пациенти, достигнали отговор 20, 50 и 70 по ACR е бил постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за прилагането на адалимумаб 40 mg през седмица са обобщени в таблица 7.

Таблица 7 Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания (процент пациенти)

Отговор	Проучване I на РА ^{a**}		Проучване II на РА ^{a**}		Проучване III на РА ^{a**}	
	Плацебо/ MTX ^b n=60	имуумаб ^b /MTX ^b n=63	плацебо n=110	далимумаб ^b n=113	Плацебо/ MTX ^b n=200	адалимумаб ^b /MTX ^b n=207
ACR 20 6 месеца	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	24,0%	58,9%
ACR 50 6 месеца	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	9,5%	41,5%
ACR 70 6 месеца	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	4,5%	23,2%

^a В проучване I на РА до 24 седмици, в проучване II до 26 седмици, и в проучване III на РА - до 24 и 52 седмици.

^b 40 mg Hukyndra прилагани през седмица ^b MTX= метотрексат

**p < 0,01, Hukyndra *спрямо* плацебо

В проучвания I-IV на РА, всички индивидуални компоненти на критериите на отговора по ACR (брой на напрегнатите и оточни стави, оценка на лекаря и пациента за активността на заболяването и болката, резултати за индекса на инвалидизация (от Въпросника за оценка на здравето, Health Assessment Questionnaire, HAQ) и стойности на С-реактивния протеин (в mg/dl)) са били подобрени в седмици 24 или 26, в сравнение с плацебо. В проучване III на РА тези подобрения са се задържали до 52 седмица.

В открито разширение на проучване III на РА, степента на отговора по ACR се е задържала при повечето пациенти, които са проследени за период до 10 години. От 207 пациенти, рандомизирани за лечение с адалимумаб 40 mg през седмица, 114 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 5 години. Сред тях 86 пациенти (75,4%) са имали отговор 20 по ACR, 72 пациенти (63,2%) са имали отговор 50 по ACR и 41 пациенти (36%) са имали отговор 70 по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти продължават на Hukyndra 40 mg всяка втора седмица в продължение на 10 години. Сред тях 64 пациенти (79,0%) са имали отговор 20 по ACR, 56 пациенти (69,1%) са имали отговор 50 по ACR и 43 пациенти (53,1%) са имали отговор 70 по ACR.

В проучване IV на РА, отговор 20 по ACR на пациентите, лекувани с адалимумаб плюс стандартна терапия е бил статистически значимо по-добър отколкото при пациентите, лекувани с плацебо плюс стандартна терапия (p < 0,001).

В проучвания I-IV на РА, лекуваните с адалимумаб пациенти са достигали статистически значими 20 и 50 отговори по ACR, в сравнение с плацебо, още през първите една до две седмици след започване на лечението.

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани с метотрексат, комбинираната терапия с адалимумаб и метотрексат е довела до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в Седмица 52, като отговорите са били запазени в Седмица 104 (вж. таблица 8).

Таблица 8: Отговори по ACR в проучване V на РА (процент пациенти)

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

p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб и комбинираната терапия с Hukyndra/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията адалимумаб и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

В откритото продължение на проучване V на РА, при проследяване на пациентите, степента на отговор по ACR се е задържала в продължение на до 10 години. От 542 пациенти, рандомизирани за лечение с адалимумаб 40 mg през седмица, 170 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 10 години. Сред тях 154 пациенти (90,6%) са имали отговор 20 по ACR, 127 пациенти (74,7%) са имали отговор 50 по ACR и 102 пациенти (60,0%) са имали отговор 70 по ACR.

В Седмица 52, 42,9% от пациентите, които са получавали комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат са достигнали клинична ремисия (DAS28 (CRP) < 2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с адалимумаб. Комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат е била клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат (p < 0,001) и монотерапията с адалимумаб (p < 0,001) за постигане на по-ниско болестно състояние при пациентите с наскоро диагностициран умерено до тежко изразен ревматоиден артрит. Отговорът в двете рамена на монотерапия е бил сходен (p = 0,447). От 342 пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с адалимумаб или комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, които са взели участие в откритото продължение на проучването, 171 пациенти са завършили 10-годишното лечение с адалимумаб. От тях за 109 пациенти (63,7%) се докладва ремисия на 10-тата година.

Рентгенологичен отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са били със средна продължителност на ревматоидния артрит от около 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните увреждания в ставите, която е представена като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, резултата за ерозиите и резултата за стеснението на ставното пространство. Пациентите на адалимумаб /метотрексат са показали статистически значима по-малка рентгенологично оценена прогресия в 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 9).

В откритото продължение на проучване III на РА показват, че намалението в степента на прогресия на структурните увреждания се е задържало в продължение на 8 и 10 години в подгрупа от пациентите. На 8-та година, 81 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са били оценявани рентгенологично. От тях 48 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка. На 10-та година, 79 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са оценявани рентгенологично. От тях 40 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или помалка.

Таблица 9: Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

	Плацебо/ MTХа	Адалимумаб/MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX- адалимумаб /MTX (95% доверителен интервал ^б)	р-стойност
Общ резултат по Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^в
Резултат за ерозиите	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Резултат за JSN ^г	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^аметотрексат

^б95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и Hukyndra

^вВъз основа на ранков анализ

^гJoint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (вж. таблица 10).

Таблица 10: Средни рентгенологични промени в Седмица 52 при проучване V на РА

	MTX n=257 (95% доверителен интервал)	адалимумаб n=274 (95% доверителен интервал)	адалимумаб/MTX n=268 (95% доверителен интервал)	р- стойност ^а	р- стойност ^б	р- стойност ^в
Общ резултат по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за 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 p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с Hukyndra/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^b p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Hukyndra и комбинираната терапия с Hukyndra/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^b p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Hukyndra и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

След 52-седмично и 104-седмично лечение, процентът пациенти без прогресия (промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ резултат по Sharp $\leq 0,5$) е бил значимо повисок при комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапията с метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%, $p < 0,001$) и монотерапията с адалимумаб (съответно 50,7%, $p < 0,002$ и 44,5%, $p < 0,001$).

В откритото продължение на проучване V на РА средната промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ резултат по Sharp в година 10 е била 10,8, 9,2 и 3,9 съответно при пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с метотрексат, монотерапия с адалимумаб и комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат. Съответстващите проценти от пациенти без рентгенологична прогресия са били съответно 31,3%, 23,7% и съответно 36,7%.

Качество на живот и физическа активност

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физически функции са били оценени, използвайки индекса на инвалидизация от „Въпросника за оценка на здравето“ (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани проучвания, чието установяване е било предварително уточнена първична крайна точка в Седмица 52 при проучване III на РА. Всички дозировки/схеми на прилагане на адалимумаб в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрене в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано в Седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на прилагане на адалимумаб във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и със статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

В проучване III на РА, повечето пациенти, при които е постигнато подобрене във физическата функция и са продължили лечението, подобренето се е задържало до Седмица 520 (120 месеца) на откритото лечение. Подобрене в качеството на живот е било отчитано до Седмица 156 (36 месеца), като подобренето се е задържало през цялото това време.

В проучване V на РА, подобренето в индекса на инвалидизация от HAQ и физическият показател от SF 36, са показали по-голямо подобрене ($p < 0,001$) при комбинираната терапия с адалимумаб /метотрексат спрямо монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в Седмица 52, което се е задържало до Седмица 104. От 250-те пациенти, завършили откритото продължение на проучването, подобренията във физическата функция са се задържали и през 10-те години от лечението.

Плакатен псориазис при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучвани при възрастни пациенти с хроничен плакатен псориазис (засягане $\geq 10\%$ BSA и PASI ≥ 12 или ≥ 10), които са кандидати за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, двойнослепи проучвания. 73% от пациентите, включени в проучванията I и II, са получили предшестваща системна терапия или фототерапия. Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучени и при възрастни пациенти с умерен до тежък хроничен псориазис с плаки в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата, които са били кандидати за системна терапия в рандомизирано двойносляпо проучване (Проучване III на псориазис).

В проучване I на псориазис (REVEAL) са оценени 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. В период А, пациентите са получавали плацебо или адалимумаб в начална доза от 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след началната доза. След 16 седмично лечение, пациентите които са достигнали най-малко отговор 75 по PASI (PASI резултат на подобрене от най-малко 75%, *спрямо* изходното ниво), са включени в период Б и са получавали открито 40 mg адалимумаб през седмица. Пациентите, които поддържат \geq PASI 75 отговор на Седмица 33 и първоначално са рандомизирани за активна терапия в Период А, са рандомизирани отново в период С за получаване на 40 mg адалимумаб през седмица или плацебо за още 19 седмици. Във всички групи на лечение, средното изходно ниво на PASI скората е 18,9, а изходният скор на PGA варира от „умерен“ (53% от включените лица) до „тежък“ (41%) и „много тежък“ (6%).

В Проучване II на псориазис (CHAMPION) се сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб *спрямо* метотрексат и плацебо при 271 пациенти. Пациентите са получили плацебо, начална доза MTX от 7,5 mg, а след това нарастващи дози до седмица 12, с максимална доза от 25 mg, или начална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (една седмица след началната доза) за 16 седмици. Липсват данни, сравняващи адалимумаб и MTX след 16 седмици на терапия. При пациентите, получаващи MTX, които са постигнали \geq PASI 50 отговор в 8 и/или 12 седмица, не е допуснато по-нататъшно увеличаване на дозата. Във всички групи на лечение, на изходно ниво средният резултат по PASI е бил 19,7, а PGA резултатът на изходно ниво е вариал от „лек“ (<1%) до „умерен“ (48%) до „тежък“ (46%) до „много тежък“ (6%).

Пациентите, участващи във всички Фаза 2 и Фаза 3 проучвания на псориазис, са били оценени като подходящи за включване в откритото продължение на проучването, при което са получавали адалимумаб най-малко 108 допълнителни седмици.

В проучвания I и II на псориазис, първична крайна точка е бил процентът пациенти, които са достигнали отговор 75 по PASI от изходното ниво, в Седмица 16 (вж. таблици 11 и 12).

Таблица 11: Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати от ефикасността след 16 седмици

	Плацебо N=398 n (%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N=814 n (%)
\geq PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^б
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^б
PGA: Чисто/минимално	17 (4,3)	506 (62,2) ^б
^a Процентът пациенти, достигнали PASI 75 отговор, са изчислени като коригирана по центъра честота ^б p < 0,001, Nukyndra спрямо Плацебо		

Таблица 12: Ps Проучване II (CHAMPION) - Резултати за ефикасност след 16 седмици

	Плацебо N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	адалимумаб 40 mg през седмица N=108 n (%)
\geq PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{а, б}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{б, г}
PGA: Чисто/минимално	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{а, б}

^a p<0,001 адалимумаб спрямо плацебо ^b p<0,001 адалимумаб спрямо метотрексат ^b p<0,01 адалимумаб спрямо плацебо ^c p<0,05 адалимумаб спрямо метотрексат

В проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са били с отговор 75 по PASI и са били повторно рандомизирани на плацебо в Седмица 33, в сравнение с 5% продължили на адалимумаб, p<0,001, са показали „загуба на задоволителен отговор“ (PASI резултат след седмица 33 и след това или преди Седмица 52, достигнали до <PASI 50 отговор, съотнесен към изходното ниво, с минимум 6-точки увеличение на PASI резултата, съотнесен към Седмица 33). От пациентите, които са загубили задоволителния отговор след повторното рандомизиране на плацебо и след това са били включени в отвореното разширено проучване, 38% (25/66) и 55% (36/66) са достигнали отново отговор 75 по PASI, съответно след 12 и 24 седмици на възобновено лечение.

Общо 233 респондери с PASI 75 на Седмица 16 и Седмица 33 са получили непрекъснатата терапия с адалимумаб за 52 седмици в Проучване I и са продължили с открито лечение с адалимумаб в откритото продължение на клиничното изпитване. Честотата на отговор PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ при тези пациенти е съответно 74,7% и 59,0% след още 108 седмици открита терапия (общо 160 седмици). В анализа, при който всички пациенти, които са отпаднали от проучването поради нежелани лекарствени реакции или липса на ефикасност, или чиято доза е повишена, са били разглеждани за такива без отговор, отговор 75 по PASI и отчетливата или минимална честота на отговор по PGA при тези пациенти са били, съответно 69,6% и 55,7%, след допълнително 108 седмично открито лечение (общо 160 седмици).

Общо 347 стабилни респондери участват в оценката на оттегляне от терапията и повторно лечение в открито продължение на проучването. В периода на прекратяване на лечението, симптомите на псориазис са се възвърнали постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA „умерено“ или по-лошо), приблизително 5 месеца. Никой от тези пациенти не е получил ребаунд ефект по време на периода на оттегляне. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са участвали в периода на възобновяване на лечението имат PGA отговор „отчетлив“ или „минимален“ след 16-седмично възобновено лечение, независимо от това дали са имали релапс, по време на периода на прекратяване на лечението (съответно 69,1% [123/178] и 88,8% [95/107] за пациентите с релапс и тези без релапс, в периода на прекратяване на лечението). Сходен профил на безопасност, с този преди прекратяване на лечението, е наблюдаван и по време на възобновеното лечение.

Отбелязва се значимо подобрение от изходното ниво на Седмица 16 в сравнение с плацебо (Проучвания I и II) и с MTX (Проучване II) в DLQI (Dermatology Life Quality Index). В Проучване I, обобщените резултатите на подобренията във физичния и психологичния компонент от SF-36, са били също значителни, в сравнение с плацебо.

В открито продължение на проучването при пациентите с увеличение на дозата от 40 mg през седмица до 40 mg седмично, поради PASI отговор под 50%, 26,4% (92/349) и 37,8% (132/349) от болните достигат PASI 75 отговор съответно на Седмица 12 и 24.

Проучване III на псориазис (REACH) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 72 пациенти с умерен до тежък хроничен псориазис с плаки в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата. Пациентите са получили начална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) или плацебо в продължение на 16 седмици. На Седмица 16, статистически значимо по-голям процент от пациентите, получили адалимумаб, са достигнали „чист“ или „почти чист“ PGA отговор, за ръцете и/или стъпалата, в сравнение с пациенти, получили плацебо (30,6% спрямо 4,3%, съответно [P = 0,014]).

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили начална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с адалимумаб за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноктите включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж Таблица 13). Адалимумаб показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата ($BSA \geq 10\%$ (60% от пациентите) и $BSA < 10\%$ и $\geq 5\%$ (40% от пациентите)).

Таблица 13: Ps Проучване IV - Резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

Крайна точка	Седмица 16 Плацебо-контролирано		Седмица 26 Плацебо-контролирано		Седмица 52 Открито
	Плацебо N=108	адалимумаб 40 mg през седмица N=109	Плацебо N=108	адалимумаб 40 mg през седмица N=109	адалимумаб 40 mg през седмица N=80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F чисто/минимално и ≥ 2 -степен на подобрене (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Обща промяна в проценти на псориазис на ноктите на ръцете, NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a $p < 0,001$, Hukyndra <i>спрямо</i> плацебо					

Пациенти, лекувани с Hukyndra са показали статистически значимо подобрене на седмица 26 в сравнение с плацебо при DLQI.

Болест на Crohn при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при над 1500 пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Едновременно са допускани постоянни дози от аминосалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите са продължили да получават най-малко едно от тези лекарства.

Индуцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I на CD (CLASSIC I) и проучване II на CD (GAIN). В проучване I на CD, 299 нелекувани с TNF-антагонист пациенти са рандомизирани в една от четирите терапевтични групи; плацебо в седмици 0 и 2, 160 mg адалимумаб в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2, 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2 и 40 mg в Седмица 0 и 20 mg в Седмица 2. В проучване II на CD, 325 пациенти, които са загубили отговора или имат непоносимост към инфликсимаб, са рандомизирани да получават или 160 mg адалимумаб в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2, или плацебо в Седмици 0 и 2. Първично неотговорилите са изключени от проучванията и следователно тези пациенти не са оценявани след това.

Поддържането на клинична ремисия е оценено в проучване III на CD (CHARM). В проучване III на CD, 854 пациенти са получили отворено 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2. В Седмица

4 пациентите са рандомизирани на 40 mg на всяка втора седмица, 40 mg на всяка седмица, или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите с клиничен отговор (намаляване на CDAI ≥ 70) в Седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в Седмица 4. След Седмица 8 е разрешено постепенно намаляване на кортикостероидите.

В таблица 14 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

Таблица 14: Индукция на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

	Проучване I на CD: пациенти, неприятели инфликсимаб			Проучване II на CD: пациенти, предходно приятели инфликсимаб	
	Плацебо N=74	адалимумаб 80/40 mg N=75	адалимумаб 160/80 mg N=76	Плацебо N=166	адалимумаб 160/80 mg N=159
Седмица 4					
Клинична ремисия	12%	24%	36%*	7%	21%*
Клиничен отговор (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Всички р-стойности са чифтни сравнения на съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

*p < 0,001

** p < 0,01

Сходни честоти на ремисиите са наблюдавани за водещите до индукция схеми на прилагане от 160/80 mg и 80/40 mg до Седмица 8, а нежеланите събития са наблюдавани по-често в групата, приемала 160/80 mg.

В Седмица 4 на проучване III на CD, при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в Седмица 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисиите и честотите на отговора са представени в таблица 15. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

Свързаните със заболяването хоспитализации и хирургически намеси са статистически значимо по-малко при адалимумаб, в сравнение с плацебо в Седмица 56.

Таблица 15: Поддържане на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

	Плацебо	40 mg адалимумаб през седмица	40 mg адалимумаб всяка седмица
Седмица 26	N=170	N=172	N=157
Клинична ремисия	17%	40%*	47%*
Клиничен отговор (CR-100)	27%	52%*	52%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за ≥ 90 дни ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	N=170	N=172	N=157
Клинична ремисия	12%	36%*	41%*
Клиничен отговор (CR-100)	17%	41%*	48%*

Пациенти в свободна от стероиди ремисия Пациенти в свободна от стероиди ремисия за ≥ 90 дни ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**
---	-----------	--------------	---------------

* $p < 0,001$ за чифтните сравнения на съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

** $p < 0,02$ за чифтните сравнения на процентите на адалимумаб *спрямо* плацебо

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

След пациентите, които нямат отговор в Седмица 4, 43% от пациентите на поддържащо лечение с адалимумаб отговорят до Седмица 12, в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати предполагат, че за някои пациенти, при които няма отговор до Седмица 4 има положителен ефект от продължителната поддържаща терапия през Седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не води до значимо по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

117 от 276 пациенти от проучване I на CD и 272 от 777 пациенти от проучвания II и III на CD са проследени в продължение най-малко на 3-годишна открита терапия с адалимумаб. 88 и 189 пациенти, съответно, са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия. Клиничният отговор (CR-100) е задържан, съответно, при 102 и 233 пациенти.

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD, статистически значимо подобрение в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителна болест на червата (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) е достигнато в Седмица 4 при пациентите, рандомизирани на адалимумаб 80/40 mg и 160/80 mg, в сравнение с плацебо, както и в Седмици 26 и 56 на проучване III на CD при групите, лекувани с адалимумаб в сравнение с групата на плацебо.

Увеит при възрастни

Безопасността и ефикасността на Hukyndra са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите са получавали плацебо или Hukyndra в начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Разрешени са били съпътстващи стабилни дози от един небиологичен имunosупресор.

Проучване UV I оценява 217 пациенти с активен увеит, въпреки лечение с кортикостероиди (перорално приеман преднизон, в доза от 10 до 60 mg дневно). Всички пациенти са получили 2-седмична стандартна доза преднизон 60 mg дневно при включване в проучването, последвана от задължителен график на намаляване на дозата, с пълно прекратяване на кортикостероидното лечение до седмица 15.

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващ хронично лечение с кортикостероиди (преднизон през устата, 10 до 35 mg дневно) на изходно ниво, за да се контролира тяхното заболяване. Впоследствие пациентите са подложени на задължителен график на намаляване на дозата, с пълно спиране на кортикостероидното лечение до седмица 19.

Първичната крайна точка на ефикасност при двете проучвания е „времето до неуспех от лечението“. Неуспехът от лечението се определя като многокомпонентен резултат, базиран на възпалителни хориоретинални и/или възпалителни ретинални съдови лезии, степен на възпаление в предната очна камера (AC), степен на влошена прозрачност на стъкловидното тяло (VH) и най-добре коригираната зрителна острота (BCVA).

Пациентите, приключили участието си в проучвания UV I и UV II, отговарят на условията за включване в неконтролирано дългосрочно продължение на проучването с първоначално

планирана продължителност 78 седмици. На пациентите се разрешава да продължат приема на лекарството по проучването след седмица 78, докато получат достъп до адалимумаб.

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с адалимумаб, спрямо пациентите, получаващи плацебо (вж. таблица 16). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб върху на степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. Фигура 1).

Таблица 16: Време до неуспех от лечението при проучвания UV I и UV II

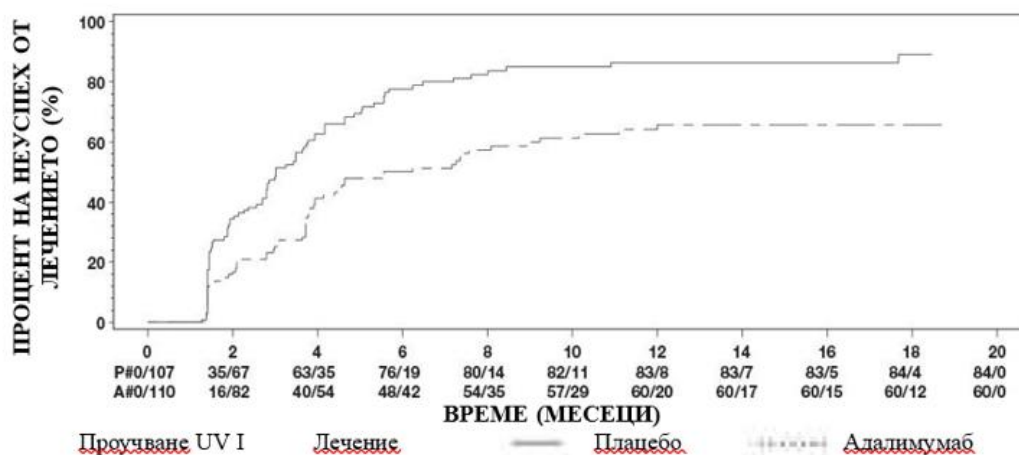
Анализ Лечение	N	Неуспех N (%)	Средно време до неуспех(месеци)	KP ^a	ИД 95% За KP	P стойност ^b
Време до неуспех от лечението в или след седмица 6 в проучване UV I						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	107	84 (78.5)	3.0	--	--	--
Адалимумаб	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	< 0.001
Време до неуспех от лечението в или след седмица 2 в проучване UV II						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
Адалимумаб	115	45 (39.1)	NE ^c	0.57	0.39, 0.84	0.004

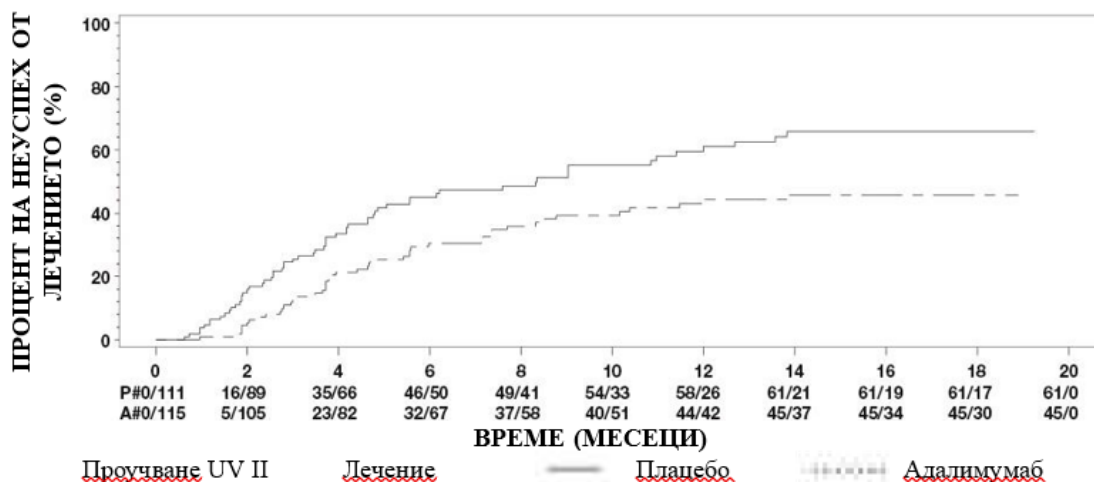
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I), или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брой като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

A KP (коефициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни рискове с отчитане на лечението като фактор. B Двустранна P-стойност от log-rank тест.

C NE = не може да се определи. По-малко от половината от рисковите участници са имали събитие.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)





Забележка: P# = Плацебо (Брой събития/Брой в риск); A# = Адалимумаб (Брой събития/Брой в риск).

При проучване UV I са наблюдавани статистически значими разлики в полза на адалимумаб в сравнение с плацебо за всеки компонент на терапевтичния неуспех. При проучване UV II са наблюдавани статистически значими разлики само по отношение на зрителната острота, а останалите компоненти, като цифри, са в полза на адалимумаб.

От 424 пациенти, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 60 пациенти се считат за неподходящи за участие (напр. поради отклонения или поради вторични усложнения на диабетната ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 364 пациенти, 269 пациенти, годни за оценка (74%), са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 216 (80,3%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, АС клетки степен $\leq 0,5+$, VH степен $\leq 0,5+$), със съпътстващ стероид в доза $\leq 7,5$ mg дневно и 178 (66,2%) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява, или се поддържа (влошаване $s < 5$ букви) при 88,6% от очите на седмица 78. Данните за периода след седмица 78 обикновено съответстват на тези резултати, но броят на включените участници намалява след този период. Като цяло сред пациентите, които прекратяват участието си, 18% са прекратили поради нежелани събития, а 8% – поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

Отчетените от пациентите резултати по отношение на функции, свързани със зрението, са измерени с помощта на NEI VFQ-25 и в двете клинични проучвания. Адалимумаб има числено превъзходство в по-голямата част от междинните скорове, със статистически значими средни разлики за общо зрение, болка в окото, близко виждане, психично здраве и общ резултат в проучването UV I, както и за общо зрение и психично здраве в проучването UV II. Ефектите, свързани със зрението не са с числено изражение в полза на адалимумаб по отношение на цветното виждане в проучването UV I, както и за цветното виждане, периферното зрение и близкото виждане в проучването UV II.

Имуногенност

Образуването на анти-адалимумаб антитела се свързва с повишения клирънс и намалената ефикасност на адалимумаб. Няма явна взаимовръзка между наличието на анти-адалимумаб антитела и възникването на нежелани събития.

При пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години анти-адалимумаб антитела са били установени при 15,8% (27/171) от пациентите, лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са били на съпътстващо лечение с метотрексат,

честотата е била 25,6% (22/86), в сравнение с 5,9% (5/85), когато адалимумаб е бил прилаган като допълнение към метотрексат. При пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са на възраст от 2 до 4 години или на възраст над 4 години с телесно тегло <15 kg, анти-адалимумаб антитела са били установени при 7% (1/15) от пациентите, като единственият пациент е приемал съпътстващо и метотрексат.

При пациентите с артрит, свързан с ентезит, анти-адалимумаб антитела са идентифицирани при 10,9% (5/46) от пациентите, лекувани с адалимумаб. При пациентите, на които не е даван съпътстващо метотрексат, честотата е 13,6% (3/22), в сравнение с 8,3% (2/24), когато адалимумаб е използван като добавка към метотрексат.

Пациентите в проучвания с ревматоиден артрит I, II и III са били изследвани в множество времеви точки за анти-адалимумаб антитела по време на 6- до 12-месечния период. При основните проучвания, анти-адалимумаб антитела са били установени при 5,5% (58/1053) от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с 0,5% (2/370) на плацебо. При пациенти, неприемали съпътстващо метотрексат, честотата е била 12,4%, в сравнение с 0,6%, когато адалимумаб е бил прилаган като допълнение към метотрексат.

При пациентите с педиатричен псориазис анти-адалимумаб антитела са открити при 5/38 лица (13%), лекувани с монотерапия с 0,8 mg/kg адалимумаб.

При възрастни пациенти с псориазис, анти-адалимумаб антитела са установени при 77 от 920 участници (8,4%), лекувани с адалимумаб като монотерапия.

При възрастни пациенти с плакетен псориазис на продължителна монотерапия с адалимумаб, които са участвали в проучване с прекратяване на лечението и възобновяване на лечението, честотата на поява на антитела срещу адалимумаб след възобновеното лечение (11 от 482 участници, 2,3%) е била сходна с тази, наблюдавана преди прекратяване на лечението (11 от 590 участници, 1,9%).

При педиатрични пациенти с болест на Crohn, с умерена до тежка активна форма, честотата на развитие на анти-адалимумаб антитела е била 3,3% за пациенти, получавали адалимумаб.

При пациентите с болест на Crohn анти-адалимумаб антитела са открити при 7/269 лица (2,6%).

При възрастни пациенти с неинфекциозен увеит анти-адалимумаб антитела са били идентифицирани в 4,8% (12/249) от пациентите, лекувани с адалимумаб.

Тъй като анализът за имуногенност е продуктово-специфичен, сравнението на честотата на поява на антитела с тази, предизвикана от други продукти, е неподходящо.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в две проучвания (пЮИА-I и ЮИА-II) при деца с активен полиартикуларен или полиартикуларно протичащ ювенилен идиопатичен артрит, които са имали различни видове начални прояви на ЮИА (най-често отрицателен или положителен за ревматоидния фактор полиартрит и разширен олигоартрит).

пЮИА-I

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в мултицентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово проучване при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването

(OL LI) пациентите са разделени в две групи, лекувани с МТХ (метотрексат) или нелекувани с МТХ. Пациентите от групата на нелекуваните с метотрексат или никога не са били лекувани с МТХ, или са били изтеглени от лечение с МТХ най-малко две седмици преди прилагане на проучваното лекарство. Пациентите са останали на установена доза нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и/или преднизон ($\leq 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти са приемали 24 mg/m² до максимум от 40 mg адалимумаб през седмица в продължение на 16 седмици. Разпределението на пациентите по възраст и минимална, медианна и максимална доза по време на фазата OL LI е представено в таблица 17.

Таблица 17: Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимумаб по време на фазата OL LI

Възрастова група	Изходен брой пациенти n (%)	Минимална, медианна и максимална доза
4 до 7 години	31 (18,1)	10, 20 и 25 mg
8 до 12 години	71 (41,5)	20, 25 и 40 mg
13 до 17 години	69 (40,4)	25, 40 и 40 mg

Пациентите, показващи педиатричен отговор 30 по ACR (Американския колеж по радиология) в Седмица 16, са били преценени като подходящи за рандомизиране в двойносляпата (DB) фаза и са приемали или адалимумаб 24 mg/m² до максимум от 40 mg, или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до обостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо $\geq 30\%$ влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, в ≥ 2 активни стави и надхвърлящо $> 30\%$ подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на откритото разширение.

Таблица 18: Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

Група	МТХ		Без МТХ	
Фаза				
OL-LI 16 седмици				
Пед. отговор 30 по ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Резултати за ефикасност				
32 седмици, двойносляпо	адалимумаб / МТХ (N = 38)	Плацебо / МТХ (N = 37)	адалимумаб (N = 30)	Плацебо (N = 28)
Изостряне на заболяването в края на 32 седмица ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^b
Медианно време до изостряне на заболяването	>32 седмици	20 седмици	>32 седмици	14 седмици

^a Пед. отговори 30/50/70 по ACR в Седмица 48 са били значимо по-големи от тези при пациентите, лекувани с плацебо

^b p 0,015

^b p = 0,031

Сред повлияните в Седмица 16 (n=144), педиатричните отговори 30/50/70/90 по ACR са се задържали в продължение на до шест години във фаза OLE при пациентите, които са приемали адалимумаб през целия период на проучването. Общо 19 участници, от които 11 в изходната възрастова група от 4 до 12 години и 8 в изходната възрастова група от 13 до 17 години, са били лекувани 6 или повече години.

Обобщените отговори са били, като цяло, по-добри, като по-малко пациенти са развили антитела при лечение с комбинацията на адалимумаб и МТХ, в сравнение със самостоятелното прилагане на Hukundra. Вземайки предвид тези резултати, адалимумаб се препоръчва в комбинация с МТХ и като монотерапия при пациенти, при които прилагането на МТХ не е подходящо (вж. точка 4.2).

ЮИА-II

Безопасността и ефикасността на Hukundra са оценени в отворено, многоцентрово проучване при 32 деца (2 - < 4 години или възраст 4 и повече години и тегло <15 kg) с умерен до тежък активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. Пациентите са получили Hukundra като единична доза, чрез подкожно инжектиране 24 mg/m² телесна повърхност (BSA) до максимум от 20 mg всяка втора седмица, в продължение на поне 24 седмици. Повечето участници, по време на проучването са използвали МТХ, като по-рядко се съобщава за едновременна употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

PedACR30 отговорът на 12-тата и 24-тата седмица е съответно 93,5% и 90,0%, като е приложен подхода на наблюдаваните данни. Съотношението на пациентите с PedACR50/70/90 отговор на 12-тата и на 24-тата седмица са съответно 90,3%/61,3%/38,7% и 83,3%/73,3%/36,7%. Сред тези, които са отговорили на лечението (педиатричният ACR30) на 24-тата седмица (n=27 от 30 пациенти), педиатричните ACR30 отговори са поддържани до 60 седмици в OLE фаза при пациенти, които са получавали Hukundra през целия период. Като цяло, 20 пациенти са лекувани в продължение на 60 или повече седмици.

Артрит, свързан с ентезит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценявани в едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично изпитване при 46 педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години) с умерен артрит, свързан с ентезит. Пациентите са рандомизирани да получат на 24 mg/m² телесна повърхност (BSA) адалимумаб до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от открит (OL) период, по време на който пациентите са получавали 24 mg/m² BSA адалимумаб до максимум 40 mg през седмица подкожно за още 192 седмици. Първичната крайна точка е процентната промяна от изходно ниво до Седмица 12 в броя на активните стави с артрит (подуване, което не се дължи на малформация или стави със загуба на подвижност плюс болка и/или чувствителност), която е постигната със средно намаление на процента от - 62,6% (медиана на процентната промяна 88,9%) при пациентите в групата с адалимумаб в сравнение с -11,6% (медиана на процентната промяна -50,0%) при пациентите в групата на плацебо. Подобрието в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до Седмица 156 при 26 от 31 (84%) пациенти в групата на Hukundra, останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобриение във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Ефикасността на адалимумаб е оценявана в едно рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване на 114 педиатрични пациенти от 4-годишна възраст с тежък хроничен плакатен псориазис (определен по обща оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) със засягане ≥ 4 или $> 20\%$ BSA, или засягане $> 10\%$ BSA с много плътни лезии, или по Индекс за площ на засягане и тежест на псориазис (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 20 , или ≥ 10 с

клинично значимо засягане на лицето, гениталиите или ръцете/стъпалата), който се контролира недостатъчно с локална терапия и хелиотерапия или фототерапия.

Пациентите получават адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица (до 40 mg), 0,4 mg/kg през седмица (до 20 mg) или метотрексат 0,1 – 0,4 mg/kg седмично (до 25 mg). На седмица 16 повече пациенти, рандомизирани за получаване на адалимумаб 0,8 mg/kg, имат положителни отговори за ефикасност (напр. PASI 75), отколкото болните, рандомизирани за получаване на 0,4 mg/kg през седмица или МТХ.

Таблица 19: Резултати за ефикасност при педиатричен плакетен псориазис след 16 седмици

	МТХ ^a N=37	Адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Чисто/минимално ^b	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a МТХ = метотрексат
^b P=0,027, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо МТХ
^b P=0,083, Hukyndra 0,8 mg/kg спрямо МТХ

Пациентите, които достигат PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“, се оттеглят от лечението до 36 седмици и се проследяват за загуба на контрол на заболяването (т.е. влошаване на PGA с най-малко 2 степени). Пациентите са лекувани след това с адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица в продължение на още 16 седмици, като честотата на отговор, наблюдавана по време на повторното лечение, е подобна на тази през предшестващия двойносляп период: PASI 75 отговор при 78,9% (15 от 19 лица) и PGA „чисто“ или „минимално“ при 52,6% (10 от 19 лица).

В открития период на проучването отговорите PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ се поддържат до още 52 седмици без нови находки, свързани с безопасността.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Адалимумаб е оценен в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично проучване, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на индукционно и поддържащо лечение с дози, в зависимост от телесното тегло (< 40 kg или ≥ 40 kg) при 192 педиатрични пациенти на възраст между 6 и 17 години (включително), с умерена до тежка болест на Crohn (CD), определена като индекс на активността на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) със скор > 30. При пациентите е трябвало да липсва отговор към конвенционалната терапия на CD (включително кортикостероиди, и/или имуномодулатор) за CD. Също така, пациентите може вече да са загубили отговор или да имат непоносимост към инфликсимаб.

Всички пациенти получават отворено индукционно лечение в доза, въз основа на изходното си телесно тегло: 160 mg в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2 за пациенти ≥ 40 kg и 80 mg и 40 mg съответно за тези < 40 kg.

В Седмица 4, участниците са рандомизирани 1:1, въз основа на телесното си тегло или по време на ниската доза или по време на стандартната доза на поддържащата схема, както е показано в таблица 20.

Таблица 20: Поддържаща схема

Тегло на пациента	Ниска доза	Стандартна доза
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия в Седмица 26, определена като PCDAI скор ≤ 10 .

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 21. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 22.

Таблица 21: Педиатрично проучване на CD PCDAI Клинична ремисия и Отговор			
	Стандартна доза 40/20 mg през седмица N = 93	Ниска доза 20/10 mg през седмица N = 95	P стойност*
Седмица 26			
Клинична ремисия	38,7%	28,4%	0,075
Клиничен отговор	59,1%	48,4%	0,073
Седмица 52			
Клинична ремисия	33,3%	23,2%	0,100
Клиничен отговор	41,9%	28,4%	0,038
* p стойност за Стандартната доза спрямо Ниската доза			

Таблица 22: Педиатрично проучване на CD Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата			
	Стандартна доза 40/20 mg през седмица	Ниска доза 20/10 mg през седмица	P стойност¹
Прекратили кортикостероидите	N= 33	N=38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N=60	N=57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N=15	N=21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p стойност за Стандартната доза *спрямо* Ниската доза.

² Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена само в Седмица 26 или след нея по преценка на изследователя, ако пациентът изпълнява критерия за клиничен отговор определена като затваряне на всички дрениращи фистули на изходно ниво за поне 2 последователни визити след изходно ниво

³ определена като затваряне на всички дрениращи фистули на изходно ниво за поне 2 последователни визити след изходно ниво

Статистически значимо повишаване (подобрене) от изходно ниво до Седмица 26 и 52 е наблюдавано в индекса на телесната маса и скоростта на растеж и за двете терапевтични групи.

Статистически и клинично значимо подобрене от изходното ниво е било също наблюдавано и в двете терапевтични групи относно параметрите за качеството на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n=100) от педиатричното проучване на CD са продължили в дългосрочно, отворено продължение на проучването. След 5-годишна терапия с адалимумаб 74,0% (37/50) от останалите в проучването 50 пациенти са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия, а 92,0% (46/50) от пациентите – с клиничен отговор според PCDAI.

Увеит при педиатрични пациенти

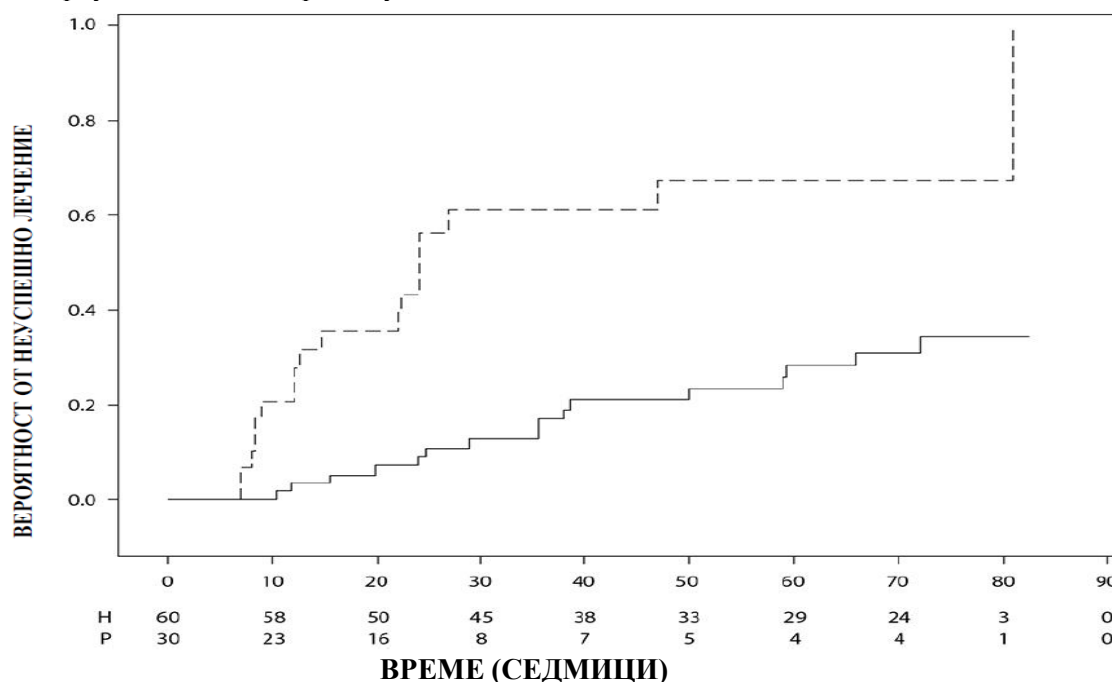
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойнозамаскирано, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са приемали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако \geq 30 kg) през седмица в комбинация с основната си доза метотрексат.

Първичната крайна точка е „времето до неуспех от лечението“. Критериите, определящи неуспеха от лечението, са влошаване или продължително неповлияване на очното възпаление, частично подобрене с развитие на други продължителни съпътстващи заболявания на очите или влошаване на съпътстващите очни заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарства и преустановяване на лечението за продължителен период от време.

Клиничен отговор

Адалимумаб значително забавя времето до неуспех от лечението в сравнение с плацебо (вж. Фигура 2, $P < 0,0001$ от log rank тест). Медианата на времето до неуспех от лечението е било 24,1 седмици за пациентите, третирани с плацебо, докато медианното време до неуспех от лечението не е установимо при пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като по-малко от половината от тези пациенти развиват неуспех от лечението. Адалимумаб значително намалява риска от неуспех от лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от КР (коэффициент на риска = 0,25 [95% ИД: 0,12, 0,49]).

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



Лечение Плацебо Адалимумаб
Забележка: P = плацебо (брой в риск); H = Адалимумаб (брой в риск).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на 24 mg/m² (максимум от 40 mg) през седмица при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА) на възраст 4 до 17 години средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в стационарно състояние (измерени от Седмица 20 до 48) са били 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) при съпътстващо прилагане на метотрексат.

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст 2 до <4 години или на възраст 4 години и повече, с тегло <15 kg, лекувани с адалимумаб 24 mg/m², средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в стационарно състояние са били 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) при съпътстващо прилагане на метотрексат.

След приложението на 0,8 mg/kg (максимално 40 mg) подкожно през седмица на педиатрични пациенти с хроничен плакетен псориазис средната ± SD равновесна минимална концентрация на адалимумаб е приблизително 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в открито проучване в Седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло от 40 kg. В Седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица) в групи на поддържащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната стойност (±SD) на най-ниските концентрации на серумния адалимумаб, постигнати в Седмица 4 са 15,7 ± 6.6 µg/ml за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и 10,6 ± 6.1 µg/ml за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

За пациентите, които са останали на рандомизираната си терапия, средните стойности (±SD) на най-ниските концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били 9,5 ± 5,6 µg/ml за групата на стандартна доза и 3,5 ± 2,2 µg/ml за групата на ниска доза. Средните най-ниски концентрации са се задържали при пациентите, които са продължили да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на прилагане през седмица до схема на прилагане всяка седмица, средните (±SD) серумни концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, седмично) и 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, седмично).

Експозицията на адалимумаб при пациенти с педиатричен увеит се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Няма данни за клинична експозиция при прилагане на натоварваща доза при деца под 6 години. Прогнозните експозиции показват, че при отсъствие на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално повишаване на системната експозиция.

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните изпитвания при пациенти с ЮИА (pJIA и ERA) е установена връзка експозиция-отговор между плазмените концентрации и PedACR 50 отговора.

Установената плазмена концентрация на адалимумаб, при която съществува половината от максималната вероятност за поява на отговор по PedACR 50 (EC50) е 3 µg/ml (95% ДИ 1-6 µg/ml).

Връзката експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен плакетен псориазис е установена съответно за PASI 75 и PGA "чисто" или "минимално". PASI 75 и PGA "чисто" или "минимално" нарастват с нарастването на концентрациите на адалимумаб, и двата при сходна установена EC50 от приблизително 4,5 µg/ml (съответно 95% ДИ 0,4-47,6 и 1,9-10,5).

Възрастни

След подкожно приложение на еднократна доза от 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след еднократна подкожна доза от 40 mg, е била 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е варирал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е варирал между 5 и 6 литра, а средния полуживот в терминална фаза е било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е варираща от 31 до 96% от тази в серума.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в стационарното състояние са били около 5 µg/ml (без съпътстващо прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 µg/ml/ml (при съпътстващо прилагане на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в стационарното състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

При възрастни пациенти с псориазис, средната най-ниска концентрация в стационарното състояние е била 5 µg/ml по време на лечението с адалимумаб 40 mg през седмица, прилаган като монотерапия.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза от 80 mg Hukyndra през Седмица 0, последвана от 40 mg Hukyndra през Седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 5,5 µg/ml по време на индукционния период. Натоварваща доза от 160 mg Hukyndra през Седмица 0, последвана от 80 mg Hukyndra през Седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 µg/ml по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Crohn, приемали поддържаща доза от 40 mg Hukyndra през седмица, се наблюдават средни равновесни нива от около 7 µg/ml.

При пациенти с увеит натоварваща доза от 80 mg адалимумаб на седмица 0, следвана от 40 mg адалимумаб през седмица, започвайки от седмица 1, води до средни концентрации в стационарно състояние от приблизително 8 до 10 µg/ml.

С помощта на популационно фармакокинетично и фармакокинетично/фармакодинамично моделиране и симулация е прогнозирано, че експозицията на адалимумаб и ефикасността при пациенти, лекувани с 80 mg през седмица, са сравними с тези при пациенти, приемали 40 mg всяка седмица (включително възрастни пациенти с РА, ГХ, УК, БК или псориазис, юноши с ГХ и педиатрични пациенти ≥ 40 kg с БК).

Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи на данни от над 1 300 пациенти с РА, разкриват тенденция за явно по-висок клирънс на адалимумаб с повишаване на телесното тегло. След коригиране на разликите за телесно тегло се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Наблюдавано е, че серумните нива на свободния адалимумаб (несвързания с анти-адалимумаб антитела, ААА) са по-ниски при пациенти с измерими анти-адалимумаб антитела (ААА).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Адалимумаб не е бил проучван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на проучванията за токсичност при еднократно прилагане, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

При макаци е проведено проучване на токсичността върху ембрио-феталното/перинаталното развитие в дози 0,30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни/група), което не е установило вредности за фетуса, дължащи се на адалимумаб. Поради липсата на подходящи модели за антияло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачите и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени нито карциногенни проучвания на адалимумаб, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Захароза
Полисорбат 80
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Една предварително напълнена спринцовка може да се съхранява при температура до максимум 25 °C за период до 30 дни. Предварително напълнената спринцовка трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,2 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с фиксирана игла 29-G, удължени фланци за пръстите и предпазител на иглата и глава на буталото (бромобутилова гума).

Видове опаковки: 2 предварително напълнени спринцовки, опаковани в блистер от PVC/PE, с 2 тампона със спирт.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1589/010

9. ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 ноември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка 0,4 ml предварително напълнена спринцовка с единична доза съдържа 40 mg адалимумаб.

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка 0,4 ml предварително напълнена писалка с единична доза съдържа 40 mg адалимумаб.

Адалимумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер.

Помощни вещества с известно действие:

Всеки 1 ml съдържа 1 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)
Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Hukyndra в комбинация с метотрексат е показан за:

- лечението на умерен до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD), включително метотрексат, е недостатъчен.
- лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Hukyndra може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Доказано е, че адалимумаб намалява степента на прогресия на ставното увреждане, измерено с рентгеново изследване, и подобрява физическата функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Hukyndra в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години, при които отговорът към един или повече от DMARD е бил недостатъчен. Hukyndra може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо (за ефикасността при монотерапия вж. точка 5.1). Адалимумаб не е проучван при пациенти на възраст под 2 години.

Артрит, свързан с ентезит

Hukyndra е показан за лечение на активен артрит, свързан с ентезит, при пациенти на 6-годишна възраст и по-големи, които са се повлияли недостатъчно или имат непоносимост към конвенционалната терапия (вж. точка 5.1).

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Hukyndra е показан за лечение на възрастни с тежък активен АС, които са имали недостатъчен отговор на конвенционална терапия.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Hukyndra е показан за лечение на възрастни с тежък аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС, но с обективни признаци на възпаление чрез повишен CRP и/или ЯМР, които са имали недостатъчен отговор или имат непоносимост към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Псориатичен артрит

Hukyndra е показан за лечение на активен и прогресивен псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът на предишна DMARD терапия е недостатъчен. Показано е, че адалимумаб намалява скоростта на прогресия на увреждане на периферните стави, измерена чрез рентгенография при пациенти с полиартикуларни симетрични подтипове на заболяването (вж. точка 5.1) и за подобряване на физическата функция.

Псориазис

Hukyndra е показан за лечение на умерен до тежък хроничен псориазис с плаки при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Hukyndra е показан за лечение на тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши над 4-годишна възраст, които не са се повлияли достатъчно или са неподходящи за локална терапия и фототерапии.

Гноен хидраденит (ГХ)

Hukyndra е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на ГХ (акне инверза) при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с неадекватен отговор към конвенционална системна терапия на ГХ (вж. точки 5.1 и 5.2).

Болест на Crohn

Hukyndra е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при възрастни пациенти, при които липсва терапевтичен отговор, независимо от цялостно и в достатъчна степен проведения курс на лечение с кортикостероид и/или имunosупресор или при такива, които имат непоносимост или медицински противопоказания за подобен вид терапия.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Hukyndra е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (на възраст над 6 години), при които има неадекватен отговор към конвенционалната терапия, включително първична хранителна терапия и кортикостероид и/или имуномодулатор, или които имат непоносимост към или противопоказания за тези терапии.

Улцерозен колит

Hukyndra е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти, които са имали недостатъчен отговор на конвенционална терапия, включително кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или които имат непоносимост към или имат медицински противопоказания за такива терапии.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Hukyndra е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на улцерозен колит при педиатрични пациенти (на възраст над 6 години), които имат недостатъчен отговор към конвенционалната терапия, включваща кортикостероиди и/или 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или имат непоносимост, или медицински противопоказания за такива терапии.

Увеит

Hukyndra е показан за лечение на неинфекциозен междинен, заден и панувеит при възрастни пациенти, които са имали неадекватен отговор на кортикостероиди, при пациенти, нуждаещи се от щадящо лечение с кортикостероиди или при които лечението с кортикостероиди е неподходящо.

Увеит при педиатрични пациенти

Hukyndra е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при педиатрични пациенти, навършили 2 години, при които има неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционалната терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Hukyndra трябва да бъде започнато и контролирано от лекар специалист с опит в диагностиката и лечението на заболяванията, за които Hukyndra е показан. Препоръчително е офталмолозите да се консултират с подходящ специалист преди започване на лечение с Hukyndra (вж. точка 4.4). На пациентите, лекувани с Hukyndra, трябва да се даде Напомняща карта на пациента.

След подходящо обучение за техниката на инжектиране пациентите могат да си инжектират сами Hukyndra, ако техният лекар прецени, че това е подходящо и при необходимост чрез медицинско проследяване.

По време на лечение с Hukyndra трябва да се оптимизират други съпътстващи терапии (напр. кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства).

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Hukyndra за възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб, прилаган през седмица като еднократна доза чрез подкожна инжекция. По време на лечението с Hukyndra трябва да се продължи прилагането на метотрексат.

Глюкокортикоидите, салицилатите, нестероидните противовъзпалителни средства или аналгетиците могат да бъдат продължени по време на лечението с Hukyndra. По отношение на комбинацията с модифициращи болестта антиревматични лекарства, различни от метотрексат, вижте точки 4.4 и 5.1.

При монотерапия някои пациенти, които имат намаляване на отговора си към Hukyndra 40 mg през седмица, могат да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици от лечението. Продължителната терапия трябва да се преразгледа при пациент, който не се повлиява в рамките на този период от време.

Прекъсване на приложението

Може да има нужда от прекъсване на приложението, например преди операцията или ако възникне сериозна инфекция.

Наличните данни предполагат, че повторното въвеждане на адалимумаб след прекъсване в продължение на 70 дни или повече води до същите степени на клиничен отговор и подобен профил на безопасност, както преди прекъсване на приложението.

Анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС и псориатичен артрит

Препоръчителната доза Hukyndra при пациенти с АС, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС и при пациенти с псориатичен артрит е 40 mg адалимумаб, прилаган през седмица като еднократна доза чрез подкожна инжекция.

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици лечение. Продължителната терапия трябва да се преразгледа при пациент, който не се повлиява в рамките на този период от време.

Псориазис

Препоръчителната доза Hukyndra при възрастни пациенти е начална доза 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, започвайки една седмица след началната доза.

Продължителната терапия над 16 седмици трябва да се преразгледа при пациент, който не се повлиява в рамките на този период от време.

След 16 седмици пациенти с недостатъчен отговор към Hukyndra 40 mg през седмица могат да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Ползите и рисковете от продължителната терапия с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица трябва да бъдат внимателно преоценени при пациенти с недостатъчен отговор след повишаване на дозата (вж. точка 5.1). Ако бъде постигнат задоволителен отговор с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, впоследствие дозата може да бъде намалена до 40 mg през седмица.

Гноен хидраденит (ГХ)

Препоръчителната схема на прилагане на Hukyndra за възрастни пациенти с ГХ се състои от начална доза 160 mg на ден 1 (прилагани като четири инжекции по 40 mg в един ден или като две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвани от 80 mg две седмици по-

късно на ден 15 (прилагани като две инжекции по 40 mg в един ден). Две седмици по-късно (ден 29) се продължава с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица (прилагани като две инжекции по 40 mg в един ден). Приложението на антибиотици може да бъде продължено по време на лечението с Hukyndra, ако е необходимо. Препоръчва се пациентът да прави локално промиване с антисептик на лезиите от ГХ ежедневно по време на лечението с Hukyndra.

Продължителната терапия след 12 седмици трябва да бъде внимателно преоценена при пациенти, при които няма подобрение в рамките на този времеви период.

Ако лечението трябва да бъде прекъснато, повторното включване може да стане с Hukyndra 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица (вж. точка 5.1).

Трябва периодично да се оценяват ползата и рискът от продължително лечение (вж. точка 5.1).

Болест на Crohn

Препоръчителната въвеждаща схема на прилагане на Hukyndra за възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn е 80 mg в Седмица 0, последвани от 40 mg на Седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз отговор на терапията, схемата 160 mg на Седмица 0 (прилагани като четири инжекции по 40 mg в един ден или като две инжекции по 40 mg на ден в продължение на два последователни дни), 80 mg в Седмица 2 (прилагани като две инжекции по 40 mg в един ден), може да се използва като се има предвид, че рискът от нежелани събития е по-висок по време на индукцията.

След индукционното лечение препоръчителната доза е 40 mg през седмица чрез подкожна инжекция. Като алтернатива, ако пациентът е спрял Hukyndra и признаците и симптомите на заболяването рецидивират, Hukyndra може да се приложи отново. Има малко опит от повторно приложение след повече от 8 седмици от предишната доза.

По време на поддържащото лечение, дозата на кортикостероидите може да бъде постепенно понижена в съответствие с насоките за клинична практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към Hukyndra 40 mg през седмица, може да имат полза от повишаване на дозата до 40 mg Hukyndra всяка седмица или 80 mg през седмица.

Някои пациенти, при които липсва отговор до Седмица 4, може да имат полза от продължителна поддържаща терапия до Седмица 12. Продължителната терапия трябва да се преразгледа при пациент, който не се повлиява в рамките на този период от време.

Улцерозен колит

Препоръчителната доза Hukyndra при индукционна схема за възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg на Седмица 0 (прилагани като четири инжекции по 40 mg в един ден или като две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни) и 80 mg на Седмица 2 (прилагани като две инжекции по 40 mg в един ден). След индукционното лечение препоръчителната доза е 40 mg през седмица чрез подкожна инжекция.

По време на поддържащото лечение, кортикостероидите могат да бъдат постепенно намалявани в съответствие с насоките за клинична практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към 40 mg през седмица, може да имат полза от повишаване на дозата до 40 mg Hukyndra всяка седмица или 80 mg през седмица.

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор обикновено се постига в рамките на 2-8 седмици от лечението. Терапията с Hukyndra не трябва да се продължава при пациенти, които не се повлияват в рамките на този период от време.

Увеит

Препоръчителната доза Hukyndra при възрастни пациенти с увеит се състои от начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Опитът при започване на лечение само с адалимумаб е ограничен. Лечението с Hukyndra може да се започне в комбинация с кортикостероиди и/или с други небиологични имуномодулиращи средства. Дозата на съпътстващите кортикостероиди може да бъде постепенно понижавана в съответствие с клиничната практика, като се започне две седмици след започване на лечение с Hukyndra.

Препоръчва се ползите и рисковете от продължително дългосрочно лечение да се оценяват ежегодно (вж. точка 5.1).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Адалимумаб не е проучван при тези популации от пациенти. Не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

Препоръчителната доза Hukyndra при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 1). Hukyndra се прилага през седмица чрез подкожна инжекция.

Таблица 1. Доза Hukyndra за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
10 kg до < 30 kg	20 mg през седмица
≥ 30 kg	40 mg през седмица

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици от лечението. Продължителната терапия трябва да се преразгледа при пациент, който не се повлиява в рамките на този период от време.

Няма съответно приложение на адалимумаб при пациенти на възраст под 2 години за това показание.

Артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза Hukyndra при пациенти със свързан с ентезит артрит от 6-годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 2). Hukyndra се прилага през седмица чрез подкожна инжекция.

Таблица 2. Доза Hukyndra за пациенти със свързан с ентезит артрит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
15 kg до < 30 kg	20 mg през седмица
≥ 30 kg	40 mg през седмица

Адалимумаб не е проучван при пациенти със свързан с ентезит артрит на възраст под 6 години.

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

Няма съответно приложение на адалимумаб в педиатричната популация за показанията АС и псориатичен артрит.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Hukyndra при пациенти с плакатен псориазис от 4- до 17-годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 3). Hukyndra се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 3. Доза Hukyndra при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Тегло на пациента	Схема на прилагане
15 kg до < 30 kg	Начална доза 20 mg, последвана от 20 mg, прилагани през седмица, започвайки една седмица след началната доза
≥ 30 kg	Начална доза 40 mg, последвана от 40 mg, прилагани през седмица, започвайки една седмица след началната доза

Продължителната терапия над 16 седмици трябва да се преразгледа при пациент, който не се повлиява в рамките на този период от време.

Ако е показано повторно лечение с адалимумаб, трябва да се следват горните указания за дозата и продължителността на лечението.

Безопасността адалимумаб при педиатрични пациенти с плакатен псориазис е оценявана средно за 13 месеца.

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 4 години за това показание.

Гноен хидраденит при юноши (над 12-годишна възраст, с тегло най-малко 30 kg)

Няма клинични изпитвания с адалимумаб при юноши с ГХ. Дозировката на адалимумаб при тези пациенти е определена от фармакокинетично моделиране и симулация (вж. точка 5.2).

Препоръчителната доза Hukyndra е 80 mg на Седмица 0, последвана от 40 mg през седмица, като се започне от Седмица 1 чрез подкожна инжекция.

При юноши с недостатъчен отговор към Hukyndra 40 mg през седмица може да се обмисли увеличаване на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Приложението на антибиотици може да бъде продължено по време на лечението с Hukyndra, ако е необходимо. Препоръчва се пациентът да прави локално промиване с антисептик на лезиите от ГХ ежедневно по време на лечението с Hukyndra.

Продължителната терапия след 12 седмици трябва да бъде внимателно преоценена при пациенти, при които няма подобрение в рамките на този времеви период.

В случай че лечението бъде прекъснато, приложението на Hukyndra може да започне отново, когато е подходящо.

Трябва периодично да се оценяват ползата и рискът от продължително лечение (вж. данни за възрастни в точка 5.1).

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 12 години при това показание.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Hukyndra при пациенти с болест на Crohn от 6 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 4). Hukyndra се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 4. Доза адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започвайки от Седмица 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg в Седмица 0 и 20 mg в Седмица 2* <p>В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2 	20 mg през седмица
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2 <p>В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2 	40 mg през седмица

Пациенти, които имат недостатъчен отговор, могат да имат полза от повишаване на дозата:

< 40 kg: 20 mg всяка седмица

≥ 40 kg: 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица

Трябва внимателно да се обмисли продължаване на терапията при пациент, който не се повлиява до Седмица 12.

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 6 години за това показание.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Hukyndra при пациенти на възраст от 6 до 17 години с улцерозен колит е базирана на телесното тегло (Таблица 5). Hukyndra се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 5. Доза адалимумаб за педиатрични пациенти с улцерозен колит

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започвайки от Седмица 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg на Седмица 0 (приложени като две инжекции по 40 mg в един ден) и • 40 mg на Седмица 2 (приложени като една инжекция по 40 mg) 	• 40 mg през седмица

≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg на Седмица 0 (приложени като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден за два последователни дни) и • 80 mg на Седмица 2 (приложени като две инжекции по 40 mg в един ден) 	• 80 mg през седмица
---------	---	----------------------

* Педиатричните пациенти, които навършат 18 години, докато са на Hukyndra, трябва да продължат с тяхната предписана поддържаща доза.

Продължаването на терапията над 8 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациентите без признаци на отговор в рамките на този времеви период.

Няма съответно приложение на Hukyndra при деца на възраст под 6 години при това показание.

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Hukyndra при педиатрични пациенти с увеит на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (Таблица 6). Hukyndra се прилага чрез подкожна инжекция.

При педиатричния увеит няма опит в лечението с адалимумаб без съпътстващо лечение с метотрексат.

Таблица 6. Доза адалимумаб за педиатрични пациенти с увеит

Тегло на пациента	Схема на прилагане на дозата
< 30 kg	20 mg през седмица в комбинация с метотрексат
≥ 30 kg	40 mg през седмица в комбинация с метотрексат

Когато се започва терапия с Hukyndra, може да бъде приложена натоварваща доза 40 mg за пациенти < 30 kg или 80 mg при пациенти ≥ 30 kg една седмица преди началото на терапията. Няма налични клинични данни за употребата на натоварваща доза адалимумаб при деца на възраст < 6 години (вж. точка 5.2).

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 2 години при това показание.

Препоръчва се ползите и рисковете от продължително дългосрочно лечение да се оценяват ежегодно (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Hukyndra се прилага чрез подкожна инжекция. Пълни указания за употреба са дадени в листовката за пациента.

Hukyndra е налична и с други концентрации и видове опаковки.

4.3 Противопоказания

- - Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- - Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортонистични инфекции (вж. точка 4.4).
- - Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Пациентите, приемащи TNF-антагонисти, са по-податливи на сериозни инфекции. Нарушената белодробна функция може да увеличи риска от развитие на инфекции. Поради това пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за инфекции, включително туберкулоза, преди, по време на и след лечение с Hukyndra. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да отнеме до четири месеца, наблюдението трябва да продължи през този период.

Лечението с Hukyndra не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително при хронични или локализирани инфекции, докато инфекцията не бъде овладяна. При пациенти, които са били изложени на туберкулоза, и пациенти, които са пътували в области с висок риск от туберкулоза или ендемични микози, като хистоплазма, кокцидиоидомикоза или бластомикоза, рискът и ползите от лечението с Hukyndra трябва да се имат предвид преди започване на терапия (вж. Други опортюнистични инфекции).

Пациентите, които развият нова инфекция, докато са подложени на лечение с Hukyndra, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и да преминат пълна диагностична оценка. Приложението на Hukyndra трябва да се прекрати, ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, и трябва да се започне подходяща антимикробна или противогъбична терапия, докато инфекцията бъде овладяна. Лекарите трябва да бъдат внимателни, когато обмислят употребата на адалимумаб при пациенти с анамнеза за рецидивираща инфекция или с подлежащи състояния, които могат да предразполагат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имunosупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции

Съобщени са сериозни инфекции, включително сепсис, дължащи се на бактериални, микобактериални, инвазивни гъбични, паразитни, вирусни или други опортюнистични инфекции, като листериоза, легионелоза и пневмоцистоза, при пациенти, получаващи адалимумаб.

Други сериозни инфекции, наблюдавани при клинични изпитвания, включват пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия. Съобщава се за хоспитализация или случаи с летален изход, свързани с инфекции.

Туберкулоза

Туберкулоза, включително реактивиране и ново начало на туберкулоза, е докладвана при пациенти, получаващи адалимумаб. Съобщенията включват случаи на белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на терапия с Hukyndra всички пациенти трябва да бъдат оценени за активна или неактивна („латентна“) туберкулозна инфекция. Тази оценка трябва да включва подробна медицинска оценка на анамнезата за туберкулоза на пациента или възможна предишна експозиция на хора с активна туберкулоза и предишна и/или настояща имunosупресивна терапия. При всички пациенти трябва да се направят подходящи скринингови тестове (т.е. туберкулинов кожен тест и рентгенография на гръден кош) (може да се приложат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези изследвания и резултатите от тях да бъдат записани в Напомнящата карта на пациента. На предписващите се напомня за риска от фалшиво отрицателни резултати от туберкулинов кожен тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани.

Ако се диагностицира активна туберкулоза, не трябва да се започва терапия с Hukyndra (вж. точка 4.3).

При всички ситуации, описани по-долу, трябва да се обмисли много внимателно съотношението полза/риск от терапията.

Ако има съмнения за латентна туберкулоза, трябва да се консултирате с лекар с опит в лечението на туберкулоза.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, преди започването на Hukyndra трябва да се започне подходящо лечение с антитуберкулозна профилактика и в съответствие с местните препоръки.

Прилагане на антитуберкулозна профилактична терапия трябва да се има предвид и преди започването на Hukyndra при пациенти с няколко или значителни рискови фактори за туберкулоза, въпреки отрицателен тест за туберкулоза, и при пациенти с предишна анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение.

Въпреки профилактичното лечение на туберкулоза, случаи на реактивиране на туберкулоза са възникнали при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои пациенти, които са били успешно лекувани за активна туберкулоза, са развили отново туберкулоза, докато са били лекувани с адалимумаб.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечението с Hukyndra възникнат признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, изтощение/загуба на тегло, леко повишена температура, апатия).

Други опортюнистични инфекции

Опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, са наблюдавани при пациенти, получаващи адалимумаб. Тези инфекции не са били системно разпознавани при пациенти, приемащи TNF-антагонисти и това води до забавяне на подходящото лечение, понякога водещо до летален изход.

За пациенти, които развиват признаци и симптоми като висока температура, неразположение, загуба на тегло, изпотяване, кашлица, диспнея и/или белодробни инфилтрати или друго сериозно системно заболяване, със или без съпътстващ шок, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция и приложението на Hukyndra трябва да се прекрати незабавно. Диагнозата и прилагането на емпирична противогъбична терапия при тези пациенти трябва да се направи след консултация с лекар с опит в грижите за пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Реактивация на хепатит В

Реактивация на хепатит В е настъпила при пациенти, получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, които са хронични носители на този вирус (т.е. положителен повърхностен антиген). Някои случаи са били с летален изход. Пациентите трябва да бъдат изследвани за инфекция с вируса на хепатит В, преди да започнат лечение с Hukyndra. Препоръчва се консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В, при пациенти, които имат положителен тест за хепатит В инфекция.

Носителите на вируса на хепатит В (HBV), които се нуждаят от лечение с Hukyndra, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на терапията и в продължение на няколко месеца след прекратяване на терапията. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват

реактивация на HBV, трябва да се спре Hukyndra и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

TNF-антагонисти, включително адалимумаб, са свързани в редки случаи с ново начало или обостряне на клинични симптоми и/или рентгенографски данни за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и оптичен неврит и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да внимават при обмисляне на употребата на Hukyndra при пациенти с предшестващи или новопоявили се демиелинизиращи нарушения на централната или периферната нервна система; ако се развие някое от тези нарушения, трябва да се обмисли прекратяване на Hukyndra. Има известна връзка между междинния увеит и демиелинизиращите разстройства на централната нервна система. Трябва да се прави неврологична оценка при пациенти с неинфекциозен междинен увеит преди започване на терапия с Hukyndra и редовно по време на лечението, за да се оценят предварително съществуващи или развиващи се демиелинизиращи нарушения на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб, са редки по време на клиничните изпитвания. Несериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб, са нечести по време на клиничните изпитвания. След прилагане на адалимумаб са получени съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия. Ако възникне анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Hukyndra трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресори

В проучване при 64 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с адалимумаб, няма данни за депресия на свръхчувствителност от забавен тип, депресия на имуноглобулинови нива или промяна в изброяването на ефекторните T-, B-, NK-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени заболявания и лимфопролиферативни нарушения

В контролираните части на клиничните изпитвания на TNF-антагонисти са наблюдавани повече случаи на злокачествени заболявания, включително лимфом, при пациенти, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролната група пациенти. Случаите обаче са редки. В постмаркетингови условия се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. Съществува повишен фонов риск от лимфом и левкемия при пациенти с ревматоиден артрит с продължително, силно активно възпалително заболяване, което усложнява оценката на риска. С настоящите познания не може да се изключи възможен риск за развитието на лимфоми, левкемия и други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист.

Има съобщения за злокачествени заболявания, някои от които с летален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията \leq 18 години), включително адалимумаб, в постмаркетингови условия. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Другите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален T-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип T-клетъчен лимфом има много агресивен ход на заболяването и обикновено е фатален. Някои от тези хепатолиенални T-клетъчни лимфоми при адалимумаб са се появили при млади възрастни пациенти на съпътстващо лечение с

азатиоприн или 6-меркаптопурин, използван за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се прецени потенциалният риск от комбинирането на азатиоприн или 6-меркаптопурин и Hukyndra. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Hukyndra (вж. точка 4.8).

Не са провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване или при които лечението с адалимумаб продължава след развитието на злокачествено заболяване. Затова трябва да се внимава допълнително при обмислянето на лечение с Hukyndra при тези пациенти (вж. точка 4.8).

Всички пациенти, и по-специално пациенти с анамнеза за екстензивна имunosупресивна терапия или пациенти с псориазис с анамнеза за PUVA лечение, трябва да бъдат изследвани за наличие на немеланомен кожен рак преди и по време на лечението с Hukyndra. Има съобщения и за меланом и Меркел-клетъчен карцином при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително адалимумаб (вж. точка 4.8).

В експлораторно клинично изпитване, оценяващо употребата на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), са докладвани повече злокачествени заболявания, предимно в белите дробове или главата и шията, при пациенти, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с контролните групи пациенти. Всички пациенти са имали анамнеза за тежко тютюнопушене. Следователно, трябва да се внимава, когато се използва TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от злокачествено заболяване поради тежко тютюнопушене.

При настоящите данни не е известно дали лечението с адалимумаб влияе върху риска от развитие на дисплазия или рак на дебелото черво. Всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск от дисплазия или карцином на дебелото черво (например пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит), или които са имали предишна анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва да бъдат скринирани за дисплазия на редовни интервали преди лечението и по време на хода на заболяването. Тази оценка трябва да включва колоноскопия и биопсии съгласно местните препоръки.

Хематологични реакции

Има съобщения за редки случаи на панцитопения, включително апластична анемия, при TNF-антагонисти. Нежелани хематологични събития, включително медицински значима цитопения (напр. тромбоцитопения, левкопения) са докладвани при адалимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, предполагащи кръвна дискразия (напр. персистираща висока температура, посиняване, кървене, бледност), докато са на Hukyndra. Трябва да се обмисли преустановяване на терапията с Hukyndra при пациенти с потвърдени значими хематологични аномалии.

Ваксинации

Подобни антияло-отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната противогрипна ваксина са наблюдавани в проучване при 226 възрастни участници с ревматоиден артрит, които са лекувани с адалимумаб или плацебо. Няма налични данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи адалимумаб.

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да бъдат с всички имунизации, направени своевременно в съответствие с настоящите указания за имунизация, преди започване на терапията с Hukyndra.

Пациентите, приемащи Hukyndra, могат да получат едновременно и ваксинации с изключение на живи ваксини. Прилагането на живи ваксини (напр. ваксина против BCG) при кърмачета, с

експозиция на адалимумаб *in utero* не се препоръчва за 5 месеца след последната инжекция с адалимумаб на майката по време на бременността.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

В клинично изпитване на друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаваща се застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност поради застойна сърдечна недостатъчност. Докладвани са и случаи на влошаваща се застойна сърдечна недостатъчност при пациенти, получаващи адалимумаб. Hukyndra трябва да се използва внимателно при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (NYHA клас I/II). Hukyndra е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Hukyndra трябва да се преустанови при пациенти, които развият нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

Лечението с Hukyndra може да доведе до образуване на автоимунни антитела. Не е известно въздействието на дългосрочното лечение с адалимумаб върху развитието на автоимунни заболявания. Ако пациентът развие симптоми, предполагащи лупус-подобен синдром след лечение с Hukyndra, и е положителен за антитела срещу двойноверижна ДНК, не трябва да се прилага по-нататъшно лечение с Hukyndra (вж. точка 4.8).

Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

Наблюдавани са сериозни инфекции в клинични проучвания с едновременно използване на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерцепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелно прилаган етанерцепт. Поради естеството на нежеланите събития, наблюдавани при комбинацията от терапия с етанерцепт и анакинра, подобни токсични прояви могат да се получат и от комбинацията от анакинра и други TNF-антагонисти. Поради това не се препоръчва комбинацията от адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на адалимумаб с други биологични DMARD (напр. анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва въз основа на възможния повишен риск от инфекции, включително сериозни инфекции и други потенциални фармакологични взаимодействия (вж. точка 4.5).

Хирургия

Има ограничен опит във връзка с безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с адалимумаб. Дългият полуживот на адалимумаб трябва да се има предвид, ако се планира хирургична процедура. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Hukyndra, трябва да бъде внимателно наблюдаван за инфекции и трябва да се предприемат подходящи действия. Има ограничен опит по отношение на безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават адалимумаб.

Запушване на тънките черва

Ако не се получи отговор на лечението при болест на Crohn, това може да показва наличие на фиксирана фибротична стриктура, която може да изисква хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че адалимумаб не влошава или не причинява стриктури.

Старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с адалимумаб участници на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока, отколкото при тези под 65 години (1,5%). Някои от тях са били с летален изход. Особено внимание по отношение на риска от инфекция трябва да се обръща при лечение на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте „Ваксинации“ по-горе.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,4 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Нукундра 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Този лекарствен продукт съдържа 0,4 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка, което е еквивалентно на 1 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Нукундра 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Този лекарствен продукт съдържа 0,4 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка, което е еквивалентно на 1 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучен при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориазичен артрит, получаващи адалимумаб като монотерапия, и такива, приемащи едновременно метотрексат. Образоването на антитела е по-малко, когато адалимумаб се прилага заедно с метотрексат в сравнение с използването като монотерапия. Прилагането на адалимумаб без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

Комбинацията на адалимумаб и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти”).

Комбинацията на адалимумаб и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти”).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да обмислят употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на бременност и да продължат употребата ѝ поне пет месеца след последното лечение с Нукундра.

Бременност

Проспективно събрани данни от голям брой (приблизително 2 100) случая на бременност с експозиция на адалимумаб, с известен изход – живородени деца, включително повече от 1 500 пациенти през първия триместър, не показва повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Crohn (БК), лекувани с адалимумаб най-малко по време на първия триместър, и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е разпространението при раждането на големи вродени дефекти. Честотата на случаите на бременност, завършваща с най-малко едно живо родено дете с голям вроден дефект е 6/69 (8,7%) при жени, лекувани с адалимумаб, с РА и 5/74 (6,8%) при нелекуваните жени с РА (некоригиран OR 1,31, 95% ДИ 0,38-4,52) и 16/152 (10,5%) при лекуваните с адалимумаб жени с

CD и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с CD (некоригиран OR 1,14, 95% ДИ 0,31-4,16). Коригираният OR (отчитащ изходните разлики) е 1,10 (95% ДИ 0,45-2,73) заедно с РА и БК. Няма отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени за вторичните крайни точки – спонтанни аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждането и сериозни или опортюнистични инфекции – и не са докладвани мъртви раждания или злокачествени заболявания. Интерпретацията на данните може да бъде повлияна поради методологични ограничения на проучването, включително малък размер на извадката и нерандомизиран дизайн.

При проучване за токсичност върху развитието, проведено при маймуни, няма данни за токсичност при майката, ембриотоксичност или тератогенност. Не са налични предклинични данни за постнатална токсичност на адалимумаб (вж. точка 5.3).

Поради инхибирането на TNF α , адалимумаб, прилаган по време на бременност, може да засегне нормалните имунни отговори при новороденото. Адалимумаб трябва да се използва по време на бременност само ако е категорично необходимо.

Адалимумаб може да премине през плацентата в серума на кърмачетата, родени от жени, лекувани с адалимумаб по време на бременност. Следователно, тези бебета може да са изложени на повишен риск от инфекция. Прилагането на живи ваксини (напр. ваксина против BCG) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва за 5 месеца след последната инжекция с адалимумаб на майката по време на бременността.

Кърмене

Ограничената информация от публикуваната литература показва, че адалимумаб се екскретира в кърмата в много ниски концентрации, като наличието на адалимумаб в кърмата е с концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво на майката. Приложен перорално имуноглобулин G се подлага на чревна протеолиза и има ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмени новородени/кърмачета. Следователно Hukyndra може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват предклинични данни за ефектите на адалимумаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Hukyndra може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Hukyndra (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Адалимумаб е проучван в основни контролирани и отворени проучвания при 9 506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези изпитвания включват пациенти с ревматоиден артрит с краткосрочно и дълготрайно заболяване, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и аксиален спондилоартрит (АС и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориазис, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, пациенти с ГХ и увеит. Основните контролирани проучвания включват 6 089 пациенти, получаващи адалимумаб и 3 801 пациенти, получаващи плацебо или активен компаратор по време на контролирания период.

Делът на пациентите, които са прекратили лечението поради нежелани събития по време на двойнослепата, контролирана част от основните проучвания, е 5,9% за пациентите, приемащи адалимумаб, и 5,4% за контролните лекувани пациенти.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища и синусит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, кръвоизлив, болка или подуване), главоболие и мускулно-скелетна болка.

Сериозни нежелани реакции са докладвани за адалимумаб. TNF-антагонисти, като адалимумаб, влияят върху имунната система и тяхната употреба може да повлияе върху защитата на организма срещу инфекция и рак. Фатални и животозастрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и ТБ), реактивиране на HBV и различни злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и HSTCL) също са докладвани при използването на адалимумаб.

Докладвани са и сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения, апластична анемия, централни и периферни демиелинизиращи събития и съобщения за лупус, свързани с лупус състояния и синдром на Stevens-Johnson.

Педиатрична популация

Като цяло нежеланите събития при педиатрични пациенти са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти.

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетинговия опит и е представен по системо-органи класове (SOC) и честота в таблица 7 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността. Включена е най-високата честота, наблюдавана при различните показания. В колоната SOC се появява звездичка (*), ако има допълнителна информация на друго място в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 7: Нежелани реакции

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горните дихателни пътища, пневмония, синусит, фарингит, назофарингит и херпес вирусна пневмония)

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
	Чести	Системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип), Интестинални инфекции (включително вирусен гастроентерит), Инфекции на кожата и меките тъкани (включително паронихия, целулит, импетиго, некротизиращ фасциит и херпес зостер), Инфекции на ухото, Инфекции на устната кухина (включително херпес симплекс, орален херпес и инфекции на зъбите), Инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), Инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), Гъбични инфекции, Ставни инфекции
	Нечести	Неврологични инфекции (включително вирусен менингит), Опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиомикоза, хистоплазмоза и инфекция причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>), Бактериални инфекции, Очни инфекции, Дивертикулит ¹⁾
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)*	Чести	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и плоскоклетъчен карцином), Доброкачествени неоплазми
	Нечести	Лимфом**, Солидни тумори на вътрешните органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), Меланом**
	Редки	Левкемия ¹⁾
	С неизвестна честота	Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом ¹⁾ , Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾ , Сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), Анемия
	Чести	Левкоцитоза, Тромбоцитопения
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, Алергии (включително сезонни алергии)

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
	Нечести	Саркоидоза ¹⁾ , Васкулит
	Редки	Анафилаксия ¹⁾
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишени липиди
	Чести	Хипокалиемия, Повишена пикочна киселина, Отклонения на натрия в кръвта, Хипокалциемия, Хипергликемия, Хипофосфатемия, Дехидратация
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), Тревожност, Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипестезия), Мигрена, Компресия на нервно коренче
	Нечести	Мозъчносъдови инциденти ¹⁾ , Тремор, Невропатия
	Редки	Множествена склероза, Демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението, Конюнктивит, Блефарит, Подуване на очите
	Нечести	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Глухота, Тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	Тахикардия
	Нечести	Миокарден инфаркт ¹⁾ , Аритмия, Застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, Зачервяване, Хематом
	Нечести	Аневризма на аортата, Оклузия на артериалните съдове, Тромбофлебит

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, Диспнея, Кашлица
	Нечести	Белодробен емболизъм ¹⁾ , Интерстициална белодробна болест, Хронична обструктивна белодробна болест, Пневмонит, Плеврален излив ¹⁾
	Редки	Белодробна фиброза ¹⁾
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, Гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, Диспепсия, Гастроезофагеална рефлуксна болест, Sicca синдром (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, Дисфагия, Оток на лицето
	Редки	Чревна перфорация ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишени чернодробни ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, Чернодробна стеатоза, Повишен билирубин
	Редки	Хепатит, Реактивация на хепатит В ¹⁾ , Автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност ¹⁾
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително екسفолитивен обрив)
	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмоплантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ , Уртикария, Поява на синини (включително пурпура), Дерматит (включително екзема), Онихоклаза, Хиперхидроза, Алопеция ¹⁾ , Пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване, Поява на белези
	Редки	Еритема мултиформе ¹⁾ , Синдром на Stevens-Johnson ¹⁾ , Ангиедем ¹⁾ , Кожен васкулит ¹⁾ , Лихеноидна кожна реакция ¹⁾
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозит ¹⁾

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишена креатинфосфокиназа в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, Системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром ¹⁾
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците, Хематурия
	Нечести	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритем на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, Оток, Пирексия ¹⁾
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кръвене (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време), Положителен тест за автоантитела (включително анти-двойноверижна ДНК антитела), Повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
	С неизвестна честота	Повишено тегло ²⁾
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване на рани

* допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8

** включително отворените продължения на проучванията

¹⁾ включително спонтанно съобщавани данни

²⁾ промяната в теглото спрямо изходното ниво за адалимумаб варира средно от 0,3 до 1,0 kg при показанията при възрастни в сравнение с (минус) -0,4 до 0,4 kg за плацебо за период на лечение от 4-6 месеца. Увеличение на теглото от 5-6 kg е наблюдавано и при дългосрочни продължения на проучвания със средна експозиция от около 1-2 години без контролна група, особено при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит. Механизмът зад този ефект не е ясен, но може да е свързан с противовъзпалителния ефект на адалимумаб.

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност за пациенти гноен хидраденит (ГХ), лекувани с адалимумаб ежеседмично, съответства на известния профил на безопасност на адалимумаб.

Увеит

Профилът на безопасност при пациенти с увеит, лекувани с адалимумаб през седмица, е в съответствие с познатия профил на безопасност на адалимумаб.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани изпитвания при възрастни и деца 12,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, са развили реакции на мястото на инжектиране (еритем и/или сърбеж, кръвоизлив, болка или подуване) в сравнение със 7,2% от пациентите, получаващи плацебо или активна контрола. Реакциите на мястото на инжектиране обикновено не налагат прекратяване на лекарствения продукт.

Инфекции

В основните контролирани изпитвания при възрастни и деца честотата на инфекцията е 1,51 на пациентогодина при пациентите, лекувани с адалимумаб, и 1,46 на пациентогодина при пациентите, лекувани с плацебо и с активна контрола. Инфекциите се състоят предимно от назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища и синусит. Повечето пациенти продължават с адалимумаб след отшумяване на инфекцията.

Честотата на сериозните инфекции е 0,04 на пациентогодина при пациенти, лекувани с адалимумаб, и 0,03 на пациентогодина при пациенти, лекувани с плацебо и с активна контрола.

При контролирани и открити проучвания на адалимумаб при възрастни и педиатрични пациенти са докладвани сериозни инфекции (включително фатални инфекции, които са се появявали рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробна локализация) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или извънбелодробна хистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза, кандидоза, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите на туберкулоза възникват през първите осем месеца след започване на терапията и може да отразяват рецидив на латентното заболяване.

Злокачествени заболявания и лимфопрлиферативни нарушения

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция 655,6 пациентогодини по време на изпитвания на адалимумаб при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит). Освен това не са наблюдавани злокачествени заболявания при 192 педиатрични пациенти с експозиция от 498,1 пациентогодини по време на изпитвания с адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациентогодини по време на изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с хроничен плакетен псориазис. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 93 педиатрични пациенти с експозиция от 65,3 пациентогодини по време на клинично изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с улцерозен колит. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациентогодини по време на изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основните изпитвания на адалимумаб при възрастни с продължителност най-малко 12 седмици при пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, АС, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС, псориазис, артрит; псориазис, ГХ, болест на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен кожен рак, са наблюдавани с честота (95% доверителен интервал) 6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациентогодини при 5 291 пациенти, лекувани с адалимумаб, спрямо 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациентогодини при 3 444 контролни пациенти (средната продължителност на лечението е 4,0 месеца за адалимумаб и 3,8 месеца за пациентите в контролните групи). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомен рак на кожата е 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациентогодини сред пациентите, лекувани с адалимумаб, и 3,2 (1,3, 7,6)

на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези кожни карциноми, плоскоклетъчни карциноми се появяват с честота (95% доверителен интервал) 2,7 (1,4, 5,4) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти, и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациентогодини сред пациентите, лекувани с адалимумаб, и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти.

При комбиниране на контролираните части на тези проучвания с продължаващите и завършени отворени продължения на проучванията с медиана на продължителност приблизително 3,3 години, обхващащи 6 427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомни форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфони е приблизително 1,3 на 1 000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, честотата на спонтанно съобщените злокачествени заболявания е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Честотите на спонтанно съобщените немеланомни форми на кожен рак и лимфони са съответно приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

Има съобщения за редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб (вж. точка 4.4).

Автоантитела

Пациентите са имали серумни проби, тествани за автоантитела в множество времеви точки в проучвания за ревматоиден артрит I – V. В тези изпитвания при 11,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и с активна контрола, които са били отрицателни за антинуклеарни антитела на изходно ниво, се съобщава за положителни титри в Седмица 24. Двама пациенти от 3 441 пациенти, лекувани с адалимумаб във всички проучвания на ревматоиден артрит и псориаатичен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи новопоявил се лупус-подобен синдром. Пациентите са се подобрили след прекратяване на терапията. Няма пациенти, развили лупусен нефрит или симптоми на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани изпитвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и псориаатичен артрит с контролна продължителност в диапазона от 4 до 104 седмици, повишени нива на ALT ≥ 3 x ULN са наблюдавани при 3,7% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,6% от контролните пациенти.

В контролирани изпитвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са били на възраст от 4 до 17 години, и свързан с ентезит артрит, които са били на възраст от 6 до 17 години, повишени нива на ALT ≥ 3 x ULN са се появили при 6,1% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,3% от контролните пациенти. Повечето повишения на ALT са настъпили при едновременното използване на метотрексат. Няма повишения на ALT нивата ≥ 3 x ULNB в изпитването фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са били на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани изпитвания фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период, вариращ от 4 до 52 седмици. Повишение на ALT ≥ 3 x ULN се наблюдава при 0,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и 0,9% от пациентите с контролирано лечение.

В изпитването фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn, в което е оценена ефикасността и безопасността на две поддържащи схеми на прилагане, коригирани спрямо телесното тегло, след въвеждаща, коригирана спрямо телесното тегло, терапия, до

52 седмици лечение, повишение на ALT ≥ 3 x ULN е настъпило при 2,6% (5/192) от пациентите, от които 4 са получавали съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

В контролирани изпитвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с плакетен псориазис с контролна продължителност в диапазона от 12 до 24 седмици, повишени нива на ALT ≥ 3 x ULN са наблюдавани при 1,8% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,8% от пациентите, лекувани с контрола.

В изпитването фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакетен псориазис не са настъпили повишения на ALT ≥ 3 X ULN.

В контролирани изпитвания на адалимумаб (начални дози от 160 mg на Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2, последвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от Седмица 4), при пациенти с ГХ с продължителност на контролния период от 12 до 16 седмици, повишение на ALT ≥ 3 x ULN е настъпило при 0,3% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 0,6% от контролните пациенти.

В контролирани изпитвания на адалимумаб (първоначални дози от 80 mg в Седмица 0, последвани от 40 mg през седмица, започвайки от Седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици със средна експозиция от 166,5 дни и 105,0 дни съответно при пациенти, лекувани с адалимумаб, и при контролите, е имало повишение на ALT ≥ 3 x ULN при 2,4% от пациентите, лекувани с адалимумаб и 2,4% от пациентите в контролите.

В контролираното фаза 3 изпитване на адалимумаб при пациенти с педиатричен улцерозен колит (N = 93), оценяващо ефикасността и безопасността на поддържаща доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица (N = 31) и поддържаща доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица (N = 32) след коригирана според телесното тегло индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 (N = 63), или индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1 и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 (N = 30), повишения на ALT ≥ 3 X ULN се наблюдават при 1,1% (1/93) от пациентите.

За всички показания в клиничните изпитвания пациентите с повишени ALT са били асимптоматични и в повечето случаи наблюдаваното повишение е било преходно и е отшумяло при продължаване на лечението. Има обаче и постмаркетингови съобщения за чернодробна недостатъчност, както и за по-малко тежки чернодробни нарушения, които може да предхождат чернодробна недостатъчност, като хепатит, включително автоимунен хепатит при пациенти, получаващи адалимумаб.

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

При проучвания при болест на Crohn при възрастни са наблюдавани по-високи честоти на злокачествени и сериозни нежелани събития, свързани с инфекции, при комбинацията от адалимумаб и азатиоприн/6-меркаптопурин в сравнение със самостоятелно прилаган адалимумаб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана дозолимитираща токсичност по време на клинични изпитвания. Най-високото оценено дозово ниво е многократни интравенозни дози от 10 mg/kg, което е приблизително 15 пъти препоръчителната доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- α). АТС код: L04AB04

Нукундра е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира биологичната функция на TNF чрез блокиране на взаимодействието му с рецепторите на TNF на клетъчната повърхност на p55 и p75.

Адалимумаб модулира също биологичните отговори, които са индуцирани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за левкоцитната миграция (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC₅₀ от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични ефекти

След лечение с адалимумаб се наблюдава бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6) в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матричните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които водят до ремоделиране на тъканите, отговарящо за разрушаването на хрущяла, също са намалени след прилагане на адалимумаб. Пациентите, лекувани с адалимумаб, обикновено имат подобрение в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

Бързо намаляване на нивата на CRP след лечение с адалимумаб е наблюдавано също така при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болестта на Crohn, улцерозен колит и ГХ. При пациенти с болестта на Crohn се наблюдава намаляване на броя на клетките, експресиращи възпалителни маркери в дебелото черво, включително значително намаляване на експресията на TNF α . Ендоскопски проучвания върху чревната лигавица показват доказателства за заздравяване на лигавицата при пациенти, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Адалимумаб е оценен при над 3 000 пациенти във всички клинични изпитвания за ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на адалимумаб са оценени в пет рандомизирани, двойнослепи и добре контролирани проучвания. Някои пациенти са лекувани с продължителност до 120 месеца. Болката на мястото на инжектиране на адалимумаб 40 mg/0,4 ml е оценена в две рандомизирани, активно контролирани, единичнослепи кръстосани проучвания с два периода.

Проучване I на ревматоидния артрит (РА) е оценявало 271 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст \geq 18 години, провели са неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен лекарствен

продукт и са имали недостатъчен ефект от прилагането на метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg (10 mg при непоносимост към метотрексат) седмично, и чиято доза метотрексат е останала постоянно на 10 до 25 mg седмично. Дози от 20, 40 или 80 mg адалимумаб или плацебо са давани през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II на РА е оценявало 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и са провели неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен продукт. Прилагани са дози от 20 или 40 mg адалимумаб чрез подкожно инжектиране през седмица с плацебо в алтернативните седмици или всяка седмица, в продължение на 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са разрешени други модифициращи заболяването антиревматични лекарства.

Проучване III на РА е оценявало 619 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и които са имали неефективен отговор към метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg или са имали непоносимост към 10 mg метотрексат, прилаган всяка седмица. В това проучване има три групи. Първата получава инжекции плацебо всяка седмица в продължение на 52 седмици. Втората получава 20 mg адалимумаб всяка седмица в продължение на 52 седмици. Третата група получава 40 mg адалимумаб през седмица с инжекции с плацебо в алтернативни седмици. След приключване на първите 52 седмици, 457 пациенти са включени във фазата на открито продължение, при която 40 mg адалимумаб/MTX се прилага през седмица до 10 години.

Проучване на РА IV оценява основно безопасността при 636 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са на възраст ≥ 18 години. На пациентите е било разрешено да бъдат нелекувани с модифициращи болестта антиревматични лекарства или да останат на своята предварително съществуваща ревматологична терапия, при условие че терапията е била стабилна за най-малко 28 дни. Тези терапии включват метотрексат, лефлуноמיד, хидроксихлорокин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са рандомизирани на 40 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване V на РА оценява 799 нелекувани с метотрексат възрастни пациенти с умерен до тежък активен ранен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване оценява ефикасността на адалимумаб 40 mg през седмица/комбинирана терапия с метотрексат, адалимумаб 40 mg през седмица монотерапия и монотерапия с метотрексат за намаляване на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставно увреждане при ревматоиден артрит в продължение на 104 седмици. След приключване на първите 104 седмици, 497 пациенти са включени във фазата на продължение с открит етикет, при която 40 mg адалимумаб/MTX се прилага през седмица до 10 години.

Всяко от проучванията на РА VI и VII оценява 60 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са на възраст ≥ 18 години. Включените пациенти или към момента използват адалимумаб 40 mg/0,8 ml и са оценили средния размер на мястото на инжектиране с болка като най-малко 3 cm (по VAS от 0 до 10 cm) или са участници, нелекувани преди това с биологични средства, които са започнали адалимумаб 40 mg/0,8 ml. Пациентите са рандомизирани да получават единична доза адалимумаб 40 mg/0,8 ml или адалимумаб 40 mg/0,4 ml, последвано от еднократна инжекция от противоположното лечение при следващата им доза.

Първична крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторична крайна точка в проучване IV на РА е била установяването на процента от пациенти, които са достигнали отговор 20 по ACR в Седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V на РА е била установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в Седмица 52. Проучванията III и V на РА са имали допълнителна първична крайна точка в 52-те седмици на забавяне на прогресията на заболяването (както е установено чрез резултати от рентгеново изследване). Проучване III на РА също е имало основна крайна точка за промени в качеството на живот. Основната крайна точка в проучвания VI и VII на РА е болка на мястото на инжектиране веднага след инжектиране, измерена чрез VAS от 0 до 10 cm.

Отговор по ACR

Процентът на пациентите, лекувани с адалимумаб, постигнали ACR 20, 50 и 70 отговори, е последователен в проучванията I, II и III на РА. Резултатите за дозата от 40 mg през седмица са обобщени в Таблица 8.

Таблица 8: ACR отговори в плацебо-контролирани изпитвания (процент на пациентите)

Отговор	Проучване на РА I ^{a**}		Проучване на РА II ^{a**}		Проучване на РА III ^{a**}	
	Плацебо/ MTX ^b n = 60	Адалимумаб ^b MTX ^b n = 63	Плацебо n = 110	Адалимумаб ^b n = 113	Плацебо/ MTX ^b n = 200	Адалимумаб ^b /MTX ^b n = 207
ACR 20						
6 месеца	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 месеца	неприл.	Неприл.	Неприл.	Неприл.	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 месеца	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 месеца	неприл.	Неприл.	Неприл.	Неприл.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 месеца	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 месеца	неприл.	Неприл.	Неприл.	Неприл.	4,5%	23,2%

^a проучване на РА I след 24 седмици, проучване на РА II след 26 седмици и проучване на РА III след 24 и 52 седмици

^b 40 mg адалимумаб, прилаган през седмица

^в MTX = метотрексат

**p < 0,01, адалимумаб спрямо плацебо

В проучвания I-IV на РА, всички отделни компоненти на критериите за отговор по ACR (брой болезнени и подути стави, оценка на лекаря и пациента за активността и болката при заболяването, индекс за инвалидност (HAQ) и на CRP (mg/dl) стойности) са се подобрили след 24 или 26 седмици в сравнение с плацебо. В проучване III на РА тези подобрения са поддържани през всички 52 седмици.

В отвореното продължение на проучване III при РА, повечето пациенти, които са имали ACR отговор, са поддържали отговора при проследяване за период до 10 години. От 207 пациенти, рандомизирани на адалимумаб 40 mg през седмица, 114 пациенти са продължили с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 5 години. Сред тях 86 пациенти (75,4%) имат 20 отговори по ACR; 72 пациенти (63,2%) имат 50 отговора по ACR; и 41 пациенти (36%) имат 70 отговори по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти са продължили с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 10 години. Сред тях 64 пациенти (79,0%) имат 20 отговори по ACR; 56 пациенти (69,1%) имат 50 отговори по ACR; и 43 пациенти (53,1%) имат 70 отговори по ACR.

В проучване IV на РА, ACR 20 отговорът на пациентите, лекувани с адалимумаб плюс стандартно лечение, е статистически значимо по-добър от пациентите, лекувани с плацебо плюс стандартно лечение (p < 0,001).

В проучвания I-IV на РА, лекуваните с адалимумаб пациенти постигат статистически значими отговори по ACR 20 и 50 в сравнение с плацебо още една до две седмици след започване на лечението.

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, които не са получавали метотрексат, комбинираната терапия с адалимумаб и метотрексат е довела до по-бързи и значително по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапия с метотрексат и монотерапия с адалимумаб в Седмица 52, а отговорите са поддържани в Седмица 104 (вж. Таблица 9).

Таблица 9: ACR отговори в проучване V на РА (процент пациенти)

Отговор	MTX n = 257	Адалимумаб n = 274	Адалимумаб/MTX n = 268	Р-стойно ст ^а	Р-стойно ст ^б	Р-стойно ст ^в
ACR 20						
Седмица 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Седмица 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Седмица 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Седмица 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Седмица 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Седмица 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

^а р-стойността е от чифтното сравнение на метотрексат като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^б р-стойността е от чифтното сравнение на адалимумаб като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney

^в р-стойността е от чифтното сравнение на адалимумаб като монотерапия и метотрексат като монотерапия, използвайки U теста на Mann-Whitney

В откритото продължение на проучване V на РА, при проследяване на пациентите, степента на отговор по ACR се е задържала в продължение на до 10 години. От 542 пациенти, рандомизирани на адалимумаб 40 mg през седмица, 170 пациенти са продължили с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 10 години. Сред тях 154 пациенти (90,6%) имат 20 отговори по ACR; 127 пациенти (74,7%) имат 50 отговора по ACR; и 102 пациенти (60,0%) имат 70 отговори по ACR.

В Седмица 52, 42,9% от пациентите, които са получавали комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, са постигнали клинична ремисия (DAS28 (CRP) < 2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с адалимумаб. Комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат е клинично и статистически по-добра от тази на метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапия с адалимумаб ($p < 0,001$) за постигане на ниско състояние на заболяването при пациенти с наскоро диагностициран умерен до тежък ревматоиден артрит. Отговорът за двете групи на монотерапия е подобен ($p = 0,447$). От 342 участници, първоначално рандомизирани на монотерапия с адалимумаб или комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, които са се включили в отвореното продължение на проучването, 171 участници са завършили 10-годишно лечение с адалимумаб. Сред тях 109 участници (63,7%) са докладвани, че са в ремисия след 10 години.

Рентгенографски отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са имали средна продължителност на ревматоиден артрит приблизително 11 години, структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографско и изразено като промяна в модифицирания Общ резултат по Sharp (TSS) и неговите компоненти, резултата за ерозия и резултата за стесняване на ставно пространство. Пациентите на адалимумаб/метотрексат са показали значително по-малка рентгенографска прогресия от пациентите, получаващи само метотрексат след 6 и 12 месеца (вж. Таблица 10).

В отвореното продължение на проучване III при РА, намаляването на скоростта на прогресия на структурното увреждане се поддържа в продължение на 8 и 10 години при подгрупа от пациенти. След 8 години, 81 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са оценени рентгенографско. Сред тях 48 пациенти не са показали прогресия на структурното увреждане, дефинирана като промяна от базовото ниво в mTSS от 0,5 или по-малко. След 10 години, 79 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са оценени рентгенографски. Сред тях 40 пациенти не са показали прогресия на

структурното увреждане, дефинирана като промяна от базовото ниво в mTSS от 0,5 или по-малко.

Таблица 10: Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

	Плацебо/ MTX ^a	Адалимумаб/MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX – Адалимумаб/MTX (95% Доверителен интервал ^b)	Р- стойност
Общ резултат по Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^b
Резултат за ерозиите	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Резултат за JSN ^c	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a метотрексат

^b 95% доверителни интервали за разликите в промените в резултатите между метотрексат и адалимумаб

^b Въз основа на ранк-анализа

^c Стесняване на ставното пространство

В проучване V на РА структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографско и изразено като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (виж Таблица 11).

Таблица 11: Средни рентгенологични промени в Седмица 52 в проучване V на РА

	MTX n = 257 (95% доверителен интервал	Адалимумаб n = 274 (95% доверителен интервал	Адалимумаб/MTX X n= 268 (95% доверителен интервал	р- стойност ^a	р-стой ност ^b	р-стой ност ^b
Общ резултат по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за 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 р-стойността е от чифтното сравнение на метотрексат като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^b р-стойността е от чифтното сравнение на адалимумаб като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney

^b р-стойността е от чифтното сравнение на адалимумаб като монотерапия и метотрексат като монотерапия, използвайки U теста на Mann-Whitney

След 52 седмици и 104 седмици лечение, процентът на пациенти без прогресия (промяна от базово ниво в модифицирания Общ резултат по Sharp \leq 0,5) е значително по-висок при комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапия с метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%, $p < 0,001$) и монотерапия с адалимумаб (50,7%, $p < 0,002$ и 44,5%, $p < 0,001$).

В откритото продължение на проучване V на РА средната промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ резултат по Sharp в година 10 е била 10,8, 9,2 и 3,9 съответно при пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с метотрексат, монотерапия с адалимумаб и комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат. Съответните пропорции на пациентите без рентгенографска прогресия са съответно 31,3%, 23,7% и 36,7%.

Качество на живот и физическа функция

Свързаното със здравето качество на живот и физическа функция са оценени с помощта на индекс за инвалидност на Въпросника за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите оригинални адекватни и добре контролирани изпитвания, което е предварително определена първична крайна точка в Седмица 52 в проучване III на РА. Всички дози/схеми на прилагане на адалимумаб в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрение в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано в Седмица 52. Резултатите от Краткия въпросник за здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дози/графики на адалимумаб във всичките четири проучвания подкрепят тези находки, със статистически значимите резултати за физическия компонент (PCS), както и статистически значимите резултати за болка и жизненост за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаление на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хронично заболяване (FACIT) е наблюдавано във всички три проучвания, в които е било оценено (РА проучвания I, III, IV).

В проучване III на РА, повечето пациенти, при които е постигнато подобрение във физическата функция и са продължили лечението, подобрението се е задържало до Седмица 520 (120 месеца) на откритото лечение. Подобряването на качеството на живот е измервано до Седмица 156 (36 месеца) и през това време подобрението се поддържа.

В проучване V на РА подобрението в индекса за инвалидност HAQ и физическия компонент на SF 36 показват по-голямо подобрение ($p < 0,001$) при комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат в сравнение с монотерапия с метотрексат и монотерапия с адалимумаб в Седмица 52, което се поддържа до Седмица 104. Сред 250-те участници, които са завършили продължението на проучването с отворен етикет, подобренията във физическата функция се поддържат през 10-те години лечение.

Болка на мястото на инжектиране

За сборните кръстосани проучвания VI и VII на РА статистически значима разлика за болка на мястото на инжектиране непосредствено след прилагане на дозата е наблюдавана между адалимумаб 40 mg /0,8 ml и адалимумаб 40 mg/0,4 ml (средна стойност по Визуално-аналогова скала от 3,7 cm спрямо 1,2 cm, скала от 0-10 cm, $p < 0,001$). Това представлява 84% средно намаление на болката на мястото на инжектиране.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозираш спондилит (АС)

Адалимумаб 40 mg през седмица е оценяван при 393 пациенти в две рандомизирани, 24-седмични двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен АС (среден базов резултат за активност на заболяването [индекс за активност на заболяването анкилозираш спондилит (BASDAI)] е 6,3 при всички групи), които са имали неадекватен отговор на конвенционалната терапия. Седемдесет и девет (20,1%) пациенти са лекувани едновременно с модифициращи болестта антиревматични лекарства и 37 (9,4%) пациенти с глюкокортикоиди. Заслепеният период е последван от отворен период (OL), по време на който пациентите са получавали адалимумаб 40 mg през седмица подкожно за допълнителни до 28 седмици. Участниците ($n=215$, 54,7%), които не са успели да постигнат ASAS 20 на Седмица 12, или 16 или 20, са започнали по-ранно отворено приложение на адалимумаб 40 mg през седмица подкожно и след това са считани като неповлияли се при двойнослепия статистически анализ.

В по-голямото проучване I на АС с 315 пациенти, резултатите показват статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на АС при пациенти, лекувани с адалимумаб, в сравнение с плацебо. Значителен отговор е наблюдаван за първи път в Седмица 2 и се поддържа за 24 седмици (Таблица 12).

**Таблица 12: Отговори по отношение на ефикасност в плацебо-контролирано проучване на АС – Проучване I
Намаляване на признаците и симптомите**

Отговор	Плацебо N = 107	адалимумаб
ASAS ^a 20		
Седмица 2	16%	42% ***
Седмица 12	21%	58% ***
Седмица 24	19%	51% ***
ASAS 50		
Седмица 2	3%	16% ***
Седмица 12	10%	38% ***
Седмица 24	11%	35% ***
ASAS 70		
Седмица 2	0%	7% **
Седмица 12	5%	23% ***
Седмица 24	8%	24% ***
BASDAI ^b 50		
Седмица 2	4%	20% ***
Седмица 12	16%	45% ***
Седмица 24	15%	42% ***

** Статистически значими при $p < 0,001$, $< 0,01$ за всички сравнения между адалимумаб и плацебо в Седмици 2, 12 и 24

^a Оценки при АС

^b Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

Пациентите, лекувани с адалимумаб, са имали по-голямо статистически значимо подобрене в Седмица 12, което е поддържано до Седмица 24, както според SF36, така и според Въпросника за качеството на живот на пациенти с анкилозиращ спондилит [Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, ASQoL].

Подобни тенденции (не всички статистически значими) са наблюдавани при по-малкото рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване II за АС на 82 възрастни пациенти с активен АС.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с нерентгенографски аксиален спондилоартрит (non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA). Проучване nr-axSpA I оценява пациенти с активен nr-axSpA. Проучването nr-axSpA II е проучване за оттегляне от лечението при пациенти с активен nr-axSpA, които са постигнали ремисия по време на отвореното лечение с адалимумаб.

Проучване nr-axSpA I

В проучване nr-axSpA I, адалимумаб 40 mg през седмица е оценяван при 185 пациенти в рандомизирано, 12-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с активен nr-axSpA (среден изходен резултат за активност на заболяването [индекс на активността на заболяването анкилозиращия спондилит по Бат (BASDAI)] е 6,4 при пациенти, лекувани с адалимумаб и 6,5 за тези на плацебо), които са имали неадекватна реакция към ≥ 1 НСПВС или непоносимост към НСПВС.

Тридесет и трима (18%) пациенти са лекувани едновременно с модифициращи болестта антиревматични лекарства и 146 (79%) пациенти с НСПВС на изходно ниво. Двойнослепият период е последван от отворен период, по време на който пациентите получават подкожно

адалимумаб 40 mg през седмица, допълнително до 144 седмици. Резултатите в Седмица 12 показват статистически значимо подобрене на признаците и симптомите на активен nr-axSpA, при пациенти, лекувани с адалимумаб, в сравнение с плацебо (Таблица 13).

Таблица 13: Отговор по отношение на ефикасност в плацебо-контролирано проучване nr-axSpA I

Двойносляпо Отговор в Седмица 12	Плацебо N = 94	Адалимумаб N = 91
ASAS ^a 40	15%	36% ***
ASAS 20	31%	52% **
ASAS 5/6	6%	31% ***
ASAS частична ремисия	5%	16% *
BASDAI ^b 50	15%	35% **
ASDAS ^{b,г,д}	-0.3	-1.0***
ASDAS неактивно заболяване	4%	24% ***
hs-CRP ^{г,е,ж}	-0,3	-4.7***
SPARCC ^з ЯМР сакроилиачни стави ^{г,и}	-0,6	-3,2**
SPARCC ЯМР гръбначен стълб ^{г,и}	-0,2	-1,8**

^a Оценка на Международното общество за спондилоартрит

^b Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

^в Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит

^г Средна промяна от изходното ниво

^д n=91 плацебо и n=87 адалимумаб

^е С-реактивен протеин с висока чувствителност (mg/l)

^ж n=73 плацебо и n=70 адалимумаб

^з Сдружение за изследване на анкилозиращ спондилоартрит в Канада

^и n=84 плацебо и адалимумаб

^и n=82 плацебо и n=85 адалимумаб

***, **, * Статистически значимо при $p < 0,001$, $< 0,01$ и $< 0,05$, съответно, за всички сравнения между адалимумаб и плацебо.

В отвореното продължение подобрието на признаците и симптомите се поддържа при терапия с адалимумаб до Седмица 156.

Инхибиране на възпалението

Значително подобрене на признаците на възпаление, измерени чрез hs-CRP и ЯМР на сакроилиачните стави и на гръбнака, е поддържано при лекуваните с адалимумаб пациенти съответно до Седмица 156 и Седмица 104.

Качество на живот и физическа функция

С помощта на въпросниците HAQ-S и SF-36 са оценени свързаното със здравето качество на живот и физическата функция. Адалимумаб показва статистически значимо по-голямо подобрене в общия резултат по HAQ-S и SF-36 на оценката на физическите компоненти (PCS) от изходното ниво до Седмица 12 в сравнение с плацебо. Подобрието в свързаното със здравето качество на живот и физическата функция е поддържано по време на отвореното продължение до Седмица 156.

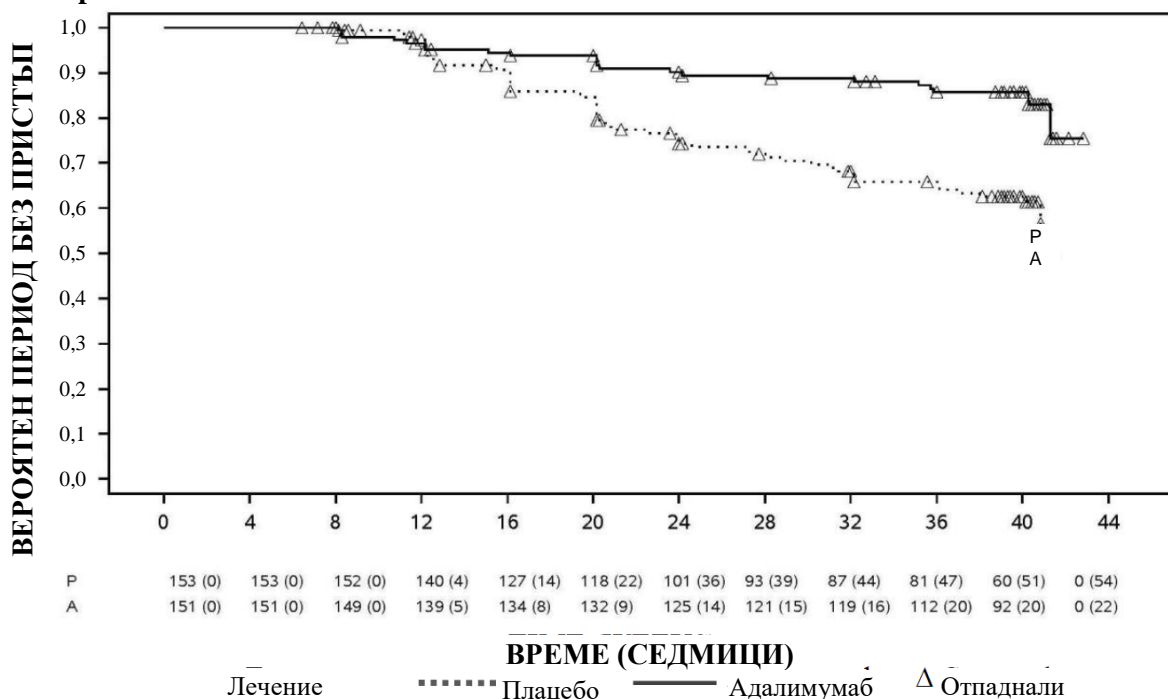
Проучване nr-axSpA II

673 пациенти с активен nr-axSpA (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath (BASDAI) е 7.0] с неадекватен отговор към ≥ 2 НСПВС или непоносимост или противопоказания за НСПВС са включени в открития период на проучването nr-axSpA II, през което време получават адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 28 седмици.

Тези пациенти са имали и обективни доказателства за възпаление в сакроилиачните стави или гръбначния стълб при ЯМР или повишен hs-CRP. Пациентите, които са постигнали трайна ремисия в продължение на най-малко 12 седмици (N=305) (ASDAS < 1,3 в седмици 16, 20, 24 и 28) по време на отворения период, след това са рандомизирани да получават или продължително лечение с адалимумаб 40 mg през седмица (N=152), или плацебо (N=153) за още 40 седмици в двойнослеп, плацебо-контролиран период (обща продължителност на проучването 68 седмици). При участниците, които са получили обостряне по време на двойнослепия период, е допускано използването на спасителна терапия с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на поне 12 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност е делът на пациентите без обостряне към Седмица 68 от проучването. Обострянето се определя като ASDAS $\geq 2,1$ в две последователни визити през четири седмици. По-голяма част от пациентите на адалимумаб не са имали обостряне на заболяването по време на двойно-слепия период в сравнение с тези на плацебо (70,4% спрямо 47,1%, $p < 0,001$) (Фигура 1).

Фигура 1: Кривите на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до обостряне в проучване nr-axSpA II



Забележка: P = плацебо (брой случаи в риск (с обостряне)); A = адалимумаб (брой случаи в риск (с обостряне)).

Сред 68-те пациенти, с обостряне в групата, разпределена за оттегляне от лечението, 65 са завършили 12 седмици спасителна терапия с адалимумаб, от които 37 (56,9%) са се върнали към състояние на ремисия (ASDAS < 1,3) след 12 седмици от възобновяване на отвореното лечение.

До седмица 68 пациентите, получаващи непрекъснато лечение с адалимумаб, показват статистически значимо по-голямо подобрение на признаците и симптомите на активен nr-axSpA в сравнение с пациентите, разпределени за оттегляне от лечението по време на двойнослепия период на проучването (Таблица 14).

Таблица 14: Отговор по отношение на ефикасност в плацебо-контролирания период на проучване nr-axSpA II

Двойносляпо Отговор в Седмица 68	Плацебо N = 153	Адалимумаб N = 152
ASAS ^{a,6} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,6} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a частична ремисия	26,8%	42,1%**
ASDAS ^b Неактивно заболяване	33,3%	57,2%***
Частично обостряне ^г	64,1%	40,8%

^a Оценка на Международното общество за спондилоартрит

^б Изходното ниво се определя като изходно ниво при отворено лечение, когато пациентите имат активно заболяване.

^в Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит

^г Частичното обостряне се дефинира като ASDAS $\geq 1,3$, но $< 2,1$ при 2 последователни визити.

***, ** Статистически значимо съответно при $p < 0,001$ и $< 0,01$ за всички сравнения между адалимумаб и плацебо.

Псориатичен артрит

Адалимумаб 40 mg през седмица е проучван при пациенти с умерен до тежък активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани проучвания, проучвания I и II на ПсА. В проучване I на ПсА с продължителност 24 седмици са лекувани 313 възрастни пациенти, които са имали неадекватен отговор към терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарства и от тях приблизително 50% са приемали метотрексат. В проучване II на ПсА с продължителност 12 седмици са лекувани 100 пациенти, които са имали неадекватен отговор към терапия с НСПВС. След приключване на двете проучвания, 383 пациенти са включени във фазата на отворено продължение, при която се прилага 40 mg адалимумаб/MTX през седмица.

Данните относно ефикасността на адалимумаб при пациенти с псориатична артропатия, наподобяваща АС са недостатъчни поради малкия брой изследвани пациенти.

Таблица 15: ACR отговор в плацебо-контролирани проучвания на псориатичен артрит (процент на пациентите)

Отговор	Проучване I на ПсА		Проучване II на ПсА	
	Плацебо N = 162	Адалимумаб N = 151	Плацебо N = 49	Адалимумаб N = 51
ACR 20				
Седмица 12	14%	58%***	16%	39%*
Седмица 24	15%	57%***	Неприложимо	неприл.
ACR 50				
Седмица 12	4%	36%***	2%	25%***
Седмица 24	6%	39%***	Неприложимо	неприл.
ACR 70				
Седмица 12	1%	20%***	0%	14%*
Седмица 24	1%	23%***	неприл.	Неприл.

*** $p < 0,001$ за всички сравнения между адалимумаб и плацебо

* $p < 0,05$ за всички сравнения между адалимумаб и плацебо
неприл. Неприложимо

ACR отговорите при проучване на ПсА I са сходни със и без съпътстваща терапия с метотрексат. ACR отговорите са поддържани в продължението на проучването с отворен етикет за до 136 седмици.

В проучванията на псориатичен артрит са оценявани рентгенографските промени. Рентгенографии на ръце, китки и стъпала са направени на изходно ниво и в Седмица 24 по време на двойнослепия период, когато пациентите са били на адалимумаб или плацебо, и в Седмица 48, когато всички пациенти са били открито на адалимумаб. Използван е модифициран Общ скор по Sharp (mTSS), който включва дистални интерфалангеални стави (т.е. не идентичен с TSS, използван за ревматоиден артрит).

Лечението с адалимумаб намалява честотата на прогресия на периферното увреждане на ставите в сравнение с лечението с плацебо, измерено чрез промяна от изходното ниво в mTSS (средно \pm SD) $0,8 \pm 2,5$ в групата с плацебо (на Седмица 24) в сравнение с $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) в групата с адалимумаб (в Седмица 48).

При участници, лекувани с адалимумаб без рентгенографска прогресия от изходното ниво до Седмица 48 ($n=102$), 84% продължават да показват рентгенографска прогресия до 144 седмици на лечение.

Пациентите, лекувани с адалимумаб, показват статистически значимо подобрение на физическата функция, оценено чрез HAQ и Краткия въпросник за здравето (Short Form Health Survey, SF 36) в сравнение с плацебо в Седмица 24. Подобрената физическа функция продължава по време на продължението с отворен етикет до Седмица 136.

Псориазис

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучени при възрастни пациенти с хроничен плакатен псориазис ($\geq 10\%$ засягане на BSA и индекс за площ и тежест на псориазиса (PASI) ≥ 12 или ≥ 10), които са били подходящи за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, двойнослепи проучвания. 73% от пациентите, включени в проучвания I и II на псориазис, са получавали предходна системна терапия или фототерапия. Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучени и при възрастни пациенти с умерен до тежък хроничен плакатен псориазис със съпътстващ псориазис на ръцете и/или краката, които са кандидати за системна терапия в рандомизирано двойносляпо проучване (Проучване III на псориазис).

В проучване I на псориазис (REVEAL) са оценени 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. В период A пациентите са получавали плацебо или адалимумаб с начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, като се започва една седмица след началната доза. След 16 седмици на лечение пациентите, които са постигнали отговор 75 по PASI (оценка на PASI с подобрение от най-малко 75% спрямо изходното ниво), са се включили в период B и са получавали доза по отворен етикет от 40 mg адалимумаб през седмица. Пациентите, които са поддържали отговор ≥ 75 по PASI в Седмица 33 и първоначално са били рандомизирани на активна терапия в период A, са били повторно рандомизирани в период B да получават 40 mg адалимумаб през седмица или плацебо за допълнителни 19 седмици. Сред всички терапевтични групи средният резултат по PASI на изходно ниво е бил 18,9, а резултатът от Глобалната оценка на лекаря (PGA) на изходно ниво е вариал от „умерени“ (53% от включените участници) до „тежки“ (41%) до „много тежки“ (6%).

Проучване II на псориазис (CHAMPION) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб *спрямо* метотрексат (MTX) и плацебо при 271 пациенти. Пациентите са получавали плацебо, начална доза MTX 7,5 mg, а след това дозата се увеличава до Седмица 12, с максимална доза 25 mg или начална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (като се започне една седмица след началната доза) в продължение на 16 седмици. Няма налични данни, сравняващи адалимумаб и MTX след 16-седмична терапия. Пациенти, получаващи MTX, които са постигнали отговор ≥ 50 по PASI в Седмица 8 и/или 12, не са получили допълнителни увеличения на дозата. Сред всички терапевтични групи средният резултат по PASI на изходно ниво е бил 19,7, а резултатът от Глобалната оценка на лекаря (PGA) на изходно ниво е вариал от „леки“ ($< 1\%$) до „умерени“ (48%) до „тежки“ (46%) до „много тежки“ (6%).

Пациентите, участващи във всички Фаза 2 и Фаза 3 проучвания на псориазис, са били оценени като подходящи за включване в откритото продължение на проучването, при което са получавали адалимумаб най-малко 108 допълнителни седмици.

В проучвания I и II на псориазис основната крайна точка е делът на пациентите, които са постигнали отговор 75 по PASI спрямо изходното ниво в Седмица 16 (вж. Таблици 16 и 17).

Таблица 16: Ps проучване I (REVEAL) – резултати за ефикасност на 16-ата седмица

	Плацебо N = 398 n (%)		Адалимумаб 40 mg през седмица N = 814 n (%)
≥ PASI 75 ^a	26 (6,5)		578 (70,9) ^б
PASI 100	3 (0,8)		163 (20,0) ^б
PGA: Чисто/минимално	17 (4,3)		506 (62,2) ^б
а Процент на пациентите, постигнали отговор PASI75, е изчислен като централно коригиран процент б p < 0,001, адалимумаб спрямо плацебо			

Таблица 17: Ps проучване II (CHAMPION) – резултати за ефикасност на 16-ата седмица

	Плацебо N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{а, б}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{в, г}
PGA: Чисто/минимално	6 (11,3%)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{а, б}
а p < 0,001 адалимумаб спрямо плацебо б p < 0,001 адалимумаб спрямо метотрексат в p < 0,01 адалимумаб спрямо плацебо г p < 0,05 адалимумаб спрямо метотрексат			

В проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са били с отговор 75 по PASI и са били повторно рандомизирани на плацебо в Седмица 33, в сравнение с 5% продължили на адалимумаб, p < 0,001, са показали “загуба на задоволителен отговор” (PASI резултат след Седмица 33 и след това или преди Седмица 52, достигнали до < PASI 50 отговор, съотнесен към изходното ниво, с минимум 6-точки увеличение на PASI резултата, съотнесен към Седмица 33). От пациентите, които са загубили адекватен отговор след повторна рандомизация към плацебо, които след това са се включили в продължението на изпитването с отворен-етикет, 38% (25/66) и 55% (36/66) са получили отново отговор 75 по PASI съответно след 12 и 24 седмици на повторно лечение.

Общо 233 пациенти с отговор по PASI 75 в Седмица 16 и Седмица 33 са получили продължително лечение с адалимумаб за 52 седмици в проучване I на псориазис, и са продължили адалимумаб в откритото продължение на проучването. PASI 75 и PGA за отчетливи или минимални проценти на отговор при тези пациенти са били съответно 74,7% и 59,0% след още 108 седмици на терапия с отворен етикет (общо 160 седмици). В анализ, при който всички пациенти, които са отпаднали от проучването за нежелани събития или липса на ефикасност, или които са с нарастваща доза, са били преценени като неотговорили, като PASI 75 и PGA с отчетливи или минимални проценти на отговор при тези пациенти са били съответно 69,6% и 55,7% след допълнителна 108-седмична терапия с отворен етикет (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти с траен отговор са участвали в отвореното продължение на проучването с за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. По време на периода на оттегляне, симптомите на псориазис се връщат с течение на времето със средно време до рецидив (отклонение към PGA „умерени“ или по-лоши) приблизително 5 месеца. Никой от тези пациенти не е имал възвръщане на резултата по време на периода на оттегляне. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са влезли в периода на повторно лечение, са имали „отчетлив“

или „минимален“ отговор на PGA след 16 седмици на повторно лечение, независимо дали са рецидивирали по време на оттеглянето (69,1% [123/178] и 88,8% [95/107] съответно за пациенти, които са рецидивирали и които не са рецидивирали по време на периода на оттегляне). Подобен профил на безопасност е наблюдаван по време на повторното лечение, както преди оттеглянето.

Значителни подобрения в Седмица 16 от изходното ниво в сравнение с плацебо (Проучвания I и II) и MTX (Проучване II) са демонстрирани в DLQI (Дерматологичен индекс за качество на живот). В проучване I подобренията в обобщените резултати за физически и психически компоненти на SF-36 също са били значителни в сравнение с плацебо.

В едно продължение на проучването с отворен етикет за пациенти, при които дозата е повишена от 40 mg през седмица до 40 mg седмично поради отговор по PASI под 50%, 26,4% (92/349) и 37,8% (132/349) от пациентите са постигнали отговор PASI 75 съответно в Седмица 12 и 24.

Проучване III на псориазис (REACH) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб *спрямо* плацебо при 72 пациенти с умерен до тежък хроничен плакетен псориазис и псориазис на ръцете и/или стъпалата. Пациентите са получавали начална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (като се започва една седмица след началната доза) или плацебо за период от 16 седмици. В Седмица 16 статистически значимо по-голям дял от пациентите, които са получавали адалимумаб, са постигнали PGA „отчетлив“ или „почти отчетлив“ за ръцете и/или стъпалата в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (съответно 30,6% *спрямо* 4,3% [$p = 0,014$]).

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб *спрямо* плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получавали начална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (като се започва една седмица след началната доза) или плацебо за период от 26 седмици, последван от лечение с адалимумаб в продължение с отворен етикет за допълнителни 26 седмици. Оценка на псориазис на ноктите включват Модифицирания индекс за тежест на псориазиса на ноктите (mNAPSI), Общата оценка на лекаря за псориазис по ноктите (PGA-F) и индекса за тежест на псориазиса на ноктите (NAPSI) (вж. Таблица 18). Адалимумаб демонстрира полза от лечението при пациенти с псориазис на ноктите с различна степен на кожно засягане ($BSA \geq 10\%$ (60% от пациентите) и $BSA < 10\%$ и $\geq 5\%$ (40% от пациентите)).

Таблица 18: Ps проучване IV резултати за ефикасност на 16-ата, 26-ата и 52-рата седмица

Крайна точка	Седмица 16		Седмица 26		Седмица 52
	Плацебо-контролирано	Адалимумаб	Плацебо-контролирано	Адалимумаб	Открито
	Плацебо N = 108	40 mg през седмица N = 109	Плацебо N = 108	40 mg през седмица N = 109	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 80
≥ 75 mNAPSI (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
Чисто/минимално PGA-F и ≥ 2 -степенно подобрение (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Обща промяна в проценти на псориазис на ноктите на ръцете, NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

a $p < 0,001$, адалимумаб *спрямо* плацебо

Пациентите, лекувани с адалимумаб, показват статистически значими подобрения в Седмица 26 в сравнение с плацебо в DLQI.

Гноен хидраденит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно удължено отворено проучване при възрастни пациенти с умерен до тежък ГХ, които са имали непоносимост, противопоказание или недостатъчен отговор на най-малко 3-месечен пробен период на системна терапия с антибиотици. Пациентите в ГХ-I и ГХ-II са имали заболяване стадий II или III по Hurley с най-малко 3 абсцеса или възпалителни възли.

Проучване ГХ-I (PIONEER I) оценява 307 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или адалимумаб при начална доза 160 mg в Седмица 0, 80 mg в Седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от Седмица 4 до Седмица 11. Употребата на съпътстващи антибиотици не е била разрешена по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които са получавали адалимумаб в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от Седмица 12 до Седмица 35). Пациентите, които са били рандомизирани на плацебо в Период А, са били разпределени да получават адалимумаб 40 mg всяка седмица в Период Б.

Проучване ГХ-II (PIONEER II) оценява 326 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или адалимумаб при начална доза 160 mg в Седмица 0, 80 mg в Седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от Седмица 4 до Седмица 11. 19,3% от пациентите са продължили изходната перорална антибиотична терапия по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които са получавали адалимумаб в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от Седмица 12 до Седмица 35). Пациентите, които са били рандомизирани на плацебо в Период А, са били разпределени да получават плацебо в Период Б.

Пациентите, участващи в проучвания ГХ-I и ГХ-II, са били подходящи за участие в открито продължение на проучването, в което адалимумаб 40 mg се е прилагало всяка седмица. Средната експозиция във всички популации с адалимумаб е била 762 дни. По време на всичките 3 проучвания пациентите са използвали ежедневно локална антисептична промивка.

Клиничен отговор

Намаляването на възпалителните лезии и превенцията на влошаване на абсцесите и дрениращите фистули е оценено с помощта на клиничен отговор за гноен хидраденит (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR; най-малко 50% намаление на общия абсцес и броя на възпалителните възли без увеличение на броя на абсцесите и без увеличение на броя на дрениращите фистули спрямо изходното ниво). Намаляването на свързаната с ГХ кожна болка е оценено с помощта на Цифрова скала за оценка при пациенти, които са влезли в проучването с начален резултат от 3 или повече точки по 11-точкова скала.

Значително по-голям процент от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с тези на плацебо, са постигнали HiSCR в седмица 12. В Седмица 12 значително по-голям дял от пациентите в проучване ГХ-II са имали клинично значимо намаление на свързаната с HS кожна болка (вж. Таблица 19). Пациентите, лекувани с адалимумаб, са имали значително намален риск от обостряне на заболяването по време на първите 12 седмици от лечението.

Таблица 19: Резултати за ефикасност на 12-ата седмица, проучвания ГХ I и II

	Проучване ГХ I		Проучване ГХ II	
	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично
Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)***
≥ 30% намаляване на кожната болка ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)***

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, адалимумаб спрямо плацебо

^a Сред всички рандомизирани пациенти.

Сред пациенти с изходна оценка на свързаната с ГХ кожна болка ≥ 3 , на базата на Числова оценъчна скала 0 – 10; 0 = без кожна болка, 10 = възможно най-лошата кожна болка.

Лечението с адалимумаб 40 mg всяка седмица значително намалява риска от влошаване на абсцесите и дрениране на фистулите. Приблизително два пъти повече е делът на пациентите в плацебо групата през първите 12 седмици на проучванията ГХ-I и ГХ-II в сравнение с тези в групата на адалимумаб, които са имали влошаване на абсцесите (съответно 23,0% срещу 11,4%) и дрениране на фистулите (съответно 30,0 % спрямо 13,9%).

В Седмица 12 е било демонстрирано по-голямо подобрение от изходното ниво в сравнение с плацебо в специфичното за кожата, свързано със здравето качество на живот, измерено чрез Дерматологичния индекс на качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI; проучвания ГХ-I и ГХ-II), в общата удовлетвореност на пациента от лечението с лекарствения продукт, измерена чрез Въпросника за удовлетворение от лечението – лекарствени продукти (Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM; проучвания ГХ-I и ГХ-II), и във физическо здраве, измерено чрез обобщената оценка по физическата компонента на SF-36 (проучване ГХ-I).

При пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg седмично в Седмица 12, честотата на HiSCR в Седмица 36 е по-висока при пациенти, които са продължили седмично приеман адалимумаб, отколкото при пациенти, при които честотата на дозиране е била намалена през седмица, или при които лечението е било оттеглено (вж. Таблица 20).

Таблица 20: Дял на пациентите^a, постигнали HiSCR^b в седмици 24 и 36 след преназначаване на терапията на един път седмично адалимумаб в Седмица 12

	Плацебо (оттегляне от лечението) N = 73	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 70	Адалимумаб 40 mg седмично N = 70
Седмица 24	24 (32,9)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Седмица 36	22 (30,1)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

Пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg седмично след 12 седмици лечение. Пациентите, отговарящи на критериите, посочени в протокола, за загуба на отговор или липса на подобрение, е трябвало да прекратят участието си в проучванията и са отчетени като неотговорили.

Сред пациентите, които са имали поне частично повлияване в Седмица 12 и които са получавали непрекъсната седмична терапия с адалимумаб, процентът на HiSCR на Седмица 48 е 68,3%, а в Седмица 96 – 65,1%. По-дългосрочно лечение с адалимумаб 40 mg седмично за 96 седмици не установи нови данни за безопасността.

Сред пациентите, чието лечение с адалимумаб е било прекратено в Седмица 12 на проучванията ГХ-I и ГХ-II, процентът на HiSCR 12 седмици след повторно започване на лечение с адалимумаб 40 mg веднъж седмично се връща до нива, сходни с наблюдаваните преди прекратяването му (56,0%).

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при над 1 500 пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Разрешени са съпътстващи стабилни дози аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите са продължили да получават поне едно от тези лекарствени продукти.

Въвеждането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I на CD (CLASSIC I) и проучване II на CD (GAIN). В проучване I на CD 299 нелекуваните с TNF-антагонисти пациенти са били рандомизирани в една от четирите групи за лечение; плацебо в Седмици 0 и 2, 160 mg адалимумаб в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2, 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2 и 40 mg в Седмица 0 и 20 mg в Седмица 2. В проучване II на CD 325 пациенти, които са имали загуба на отговор или имат непоносимост към инфликсимаб, са рандомизирани да получават или 160 mg адалимумаб в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2 или плацебо в Седмици 0 и 2. Първичните неотговорили са изключени от проучванията и затова тези пациенти не са оценявани допълнително.

Поддържането на клинична ремисия е оценено в проучване III на CD (CHARM). В проучване III на CD, 854 пациенти са получавали отворено 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2. В Седмица 4 пациентите са рандомизирани на 40 mg през седмица, 40 mg всяка седмица или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите в клиничен отговор (понижение на CDAI \geq 70) в Седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези, които не са в клиничен отговор в Седмица 4. Кортикостероидното намаляване на дозата е разрешено след Седмица 8.

В таблица 21 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

Таблица 21: Индукция на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

	Проучване I на CD: Пациенти, които не са получавали инфликсимаб			Проучване II на CD: пациенти, предходно приемали инфликсимаб	
	Плацебо N = 74	Адалимумаб 80/40 mg N = 75	Адалимумаб 160/80 mg N = 76	Плацебо N = 166	Адалимумаб 160/80 mg N = 159
Седмица 4					
Клинична ремисия	12%	24%	36%*	7%	21%*
Клиничен отговор (CR – 100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Всички p-стойности са чифтни сравнения на пропорциите за адалимумаб *спрямо* плацебо

* p < 0,001

** p < 0,01

Подобни честоти на ремисия са наблюдавани при въвеждащите режими 160/80 mg и 80/40 mg към Седмица 8, а нежеланите събития са наблюдавани по-често в групата на 160/80 mg.

В проучване III на CD, в Седмица 4, 58% (499/854) от пациентите са били в клиничен отговор и са оценени в първичния анализ. От тези с клиничен отговор в Седмица 4, 48% преди това са били изложени на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в таблица 22. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

Свързаните със заболяването хоспитализации и хирургически намеси са статистически значимо по-малко при адалимумаб, в сравнение с плацебо в Седмица 56.

Таблица 22: Поддържане на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

	Плацебо	40 mg адалимумаб през седмица	40 mg адалимумаб всяка седмица
Седмица 26	N = 170	N = 172	N = 157
Клинична ремисия	17%	40%*	47%*
Клиничен отговор (CR-100)	27%	52%*	52%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за ≥ 90 дни	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	N = 170	N = 172	N = 157
Клинична ремисия	12%	36%*	41%*
Клиничен отговор (CR-100)	17%	41%*	48%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за ≥ 90 дни	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ за чифтните сравнения на съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

** $p < 0.02$ за чифтните сравнения на съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

Сред пациентите, които не са имали отговор в Седмица 4, 43% от пациентите на поддържащ адалимумаб, са имали отговор до Седмица 12 в сравнение с 30% от пациентите на поддържащо плацебо. Тези резултати предполагат, че някои пациенти, които не са имали отговор до Седмица 4, имат полза от продължаване на поддържащата терапия до Седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не довежда до значително повече отговори (вж. точка 4.2).

117 от 276 пациенти от проучване I на CD и 272 от 777 пациенти от проучвания II и III на CD са проследени в продължение най-малко на 3-годишна открита терапия с адалимумаб. 88 и 189 пациенти, съответно, са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия. Клиничен отговор (CR-100) е поддържан съответно при 102 и 233 пациенти.

Качество на живот

В проучване I и проучване II на CD, статистически значимо подобрение в общия резултат по специфичния за болестта въпросник за възпалителните заболявания на червата (IBDQ) е постигнато в Седмица 4 при пациенти, рандомизирани на адалимумаб 80/40 mg и 160/80 mg в сравнение с плацебо, и то е наблюдавано в Седмици 26 и 56 в проучване III на CD, както и сред групите за лечение с адалимумаб в сравнение с групата на плацебо.

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (оценка по Маю от 6 до 12 с ендоскопска подоценка от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

В проучването UC-I 390 нелекувани с TNF-антагонисти пациенти са рандомизирани да получават плацебо в Седмици 0 и 2, 160 mg адалимумаб в Седмица 0, последвано от 80 mg в Седмица 2, или 80 mg адалимумаб в Седмица 0, последвано от 40 mg в Седмица 2. След Седмица 2 пациентите и в двете терапевтични групи на адалимумаб получават 40 mg през седмица. Клиничната ремисия (дефинирана като оценка по Майо ≤ 2 без подоценка > 1) е оценена в Седмица 8.

В проучване UC-II 248 пациенти са получавали 160 mg адалимумаб в Седмица 0, 80 mg в Седмица 2 и впоследствие 40 mg през седмица, а 246 пациенти са получавали плацебо. Клиничните резултати са оценени за индукция на ремисия в Седмица 8 и за поддържане на ремисия в Седмица 52.

Пациентите, индуцирани със 160/80 mg адалимумаб, постигат клинична ремисия *спрямо* плацебо в Седмица 8 при статистически значително по-големи проценти в проучването UC-I

(18% спрямо съответно 9%, $p=0,031$) и проучването UC-II (17% спрямо 9% съответно, $p=0,019$). В проучването UC-II, сред лекуваните с адалимумаб, които са били в ремисия в Седмица 8, 21/41 (51%) са били в ремисия в Седмица 52.

Резултатите от общата популация по проучването UC-II са показани в Таблица 23.

Таблица 23: Отговор, ремисия и заздравяване на лигавицата в проучване UC-II (процент пациенти)

	Плацебо	Адалимумаб 40 mg през седмица
Седмица 52	N = 246	N = 248
Клиничен отговор	18%	30% *
Клинична ремисия	9%	17% *
Заздравяване на лигавицата	15%	25% *
Ремисия без стероиди за ≥ 90 дни ^a	6%	13% *
	(N = 140)	(N = 150)
Седмици 8 и 52		
Устойчив отговор	12%	24% **
Устойчива ремисия	4%	8% *
Устойчиво заздравяване на лигавиците	11%	19% *

Клиничната ремисия е резултат по скалата на Майо ≤ 2 без подоценка > 1 ;

Клиничният отговор е намаление спрямо изходното ниво на резултата по Майо ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ плюс намаление на подоценката за ректално кървене [RBS] ≥ 1 или абсолютна RBS 0 или 1;

* $p < 0,05$ за адалимумаб *спрямо* плацебо по двойки сравнения на пропорциите

** $p < 0,001$ за адалимумаб *спрямо* плацебо по двойки сравнения на пропорциите

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

От тези пациенти, които са имали отговор в Седмица 8, 47% са били в отговор, 29% са били в ремисия, 41% са имали заздравяване на лигавицата и 20% са били в ремисия без стероиди за ≥ 90 дни в Седмица 52.

Приблизително 40% от пациентите в проучването UC-II са имали неуспех при предишно анти-TNF лечение с инфликсимаб. Ефикасността на адалимумаб при тези пациенти е намалена в сравнение с тази при нелекувани с анти-TNF пациенти. Сред пациентите, които са имали неуспех с предшестващо лечение с анти-TNF, ремисия в Седмица 52 е постигната от 3% на плацебо и 10% на адалимумаб.

Пациентите от проучванията UC-I и UC-II са имали възможност да продължат в отворено, дългосрочно продължение на проучването (UC III). След 3 години терапия с адалимумаб 75% (301/402) продължават да бъдат в клинична ремисия по частична оценка по Майо.

Честота на хоспитализация

По време на 52-седмичните проучвания UC-I и UC-II са наблюдавани по-ниски честоти на хоспитализация без значение от причината, както и хоспитализации, свързани с UC за рамото на адалимумаб в сравнение с рамото на плацебо. Броят на хоспитализации без значение от причината в групата, приемаща адалимумаб, е 0,18 на пациентогодина в сравнение с 0,26 на пациентогодина при групата, приемаща плацебо, а броят хоспитализации, свързани с UC, е съответно 0,12 на пациентогодина и 0,22 на пациентогодина.

Качество на живот

В проучване UC-II лечението с адалимумаб е довело до подобрения в скората по въпросника за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Увеит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен междинен, заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, в две рандомизирани, двойно маскирани, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите са получавали плацебо или адалимумаб с начална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица като се започва една седмица след началната доза. Разрешени са съпътстващи стабилни дози с един небиологичен имunosупресор.

В проучването UV I са оценени 217 пациенти с активен увеит, въпреки лечението с кортикостероиди (преднизон перорално в доза от 10 до 60 mg/ден). Всички пациенти са получили 2-седмична стандартизирана доза преднизон 60 mg/ден при включване в проучването, последвана от задължителен график за постепенно намаляване на дозата, с пълно прекратяване на приема на кортикостероиди до Седмица 15.

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващ хронично лечение с кортикостероиди (преднизон през устата, 10 до 35 mg дневно) на изходно ниво, за да се контролира тяхното заболяване. Пациентите впоследствие са преминали през задължителен график за постепенно намаляване на дозата, с пълно прекратяване на приема на кортикостероиди до Седмица 19.

Първичната крайна точка на ефикасност при двете проучвания е „времето до неуспех от лечението“. Неуспехът от лечението се определя като многокомпонентен резултат, базиран на възпалителни хориоретинални и/или възпалителни ретинални съдови лезии, степен на възпаление в предната очна камера (АС), степен на влошена прозрачност на стъкловидното тяло (VH) и най-добре коригираната зрителна острота (BCVA).

Пациентите, приключили участието си в проучвания UV I и UV II, отговарят на условията за включване в неконтролирано дългосрочно продължение на проучването с първоначално планирана продължителност 78 седмици. На пациентите е било позволено да продължат приема на лекарството по проучването след Седмица 78, докато имат достъп до адалимумаб.

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с адалимумаб, спрямо пациенти, получаващи плацебо (вж. Таблица 24). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб върху честотата на неуспех на лечението спрямо плацебо (вж. Фигура 2).

Таблица 24: Време до неуспех на лечението при проучвания UV I и UV II

Анализ Лечение	N	Неуспех N (%)	Средно време до неуспех (месеци)	Кра	ИД 95% за Кра	p стойност
Време до неуспех на лечението в или след Седмица 6 в проучване UV I						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Адалимумаб	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Време до неуспех на лечението в или след Седмица 2 в проучване UV II						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Адалимумаб	115	45 (39,1)	Нев	0,57	0,39, 0,84	0,004

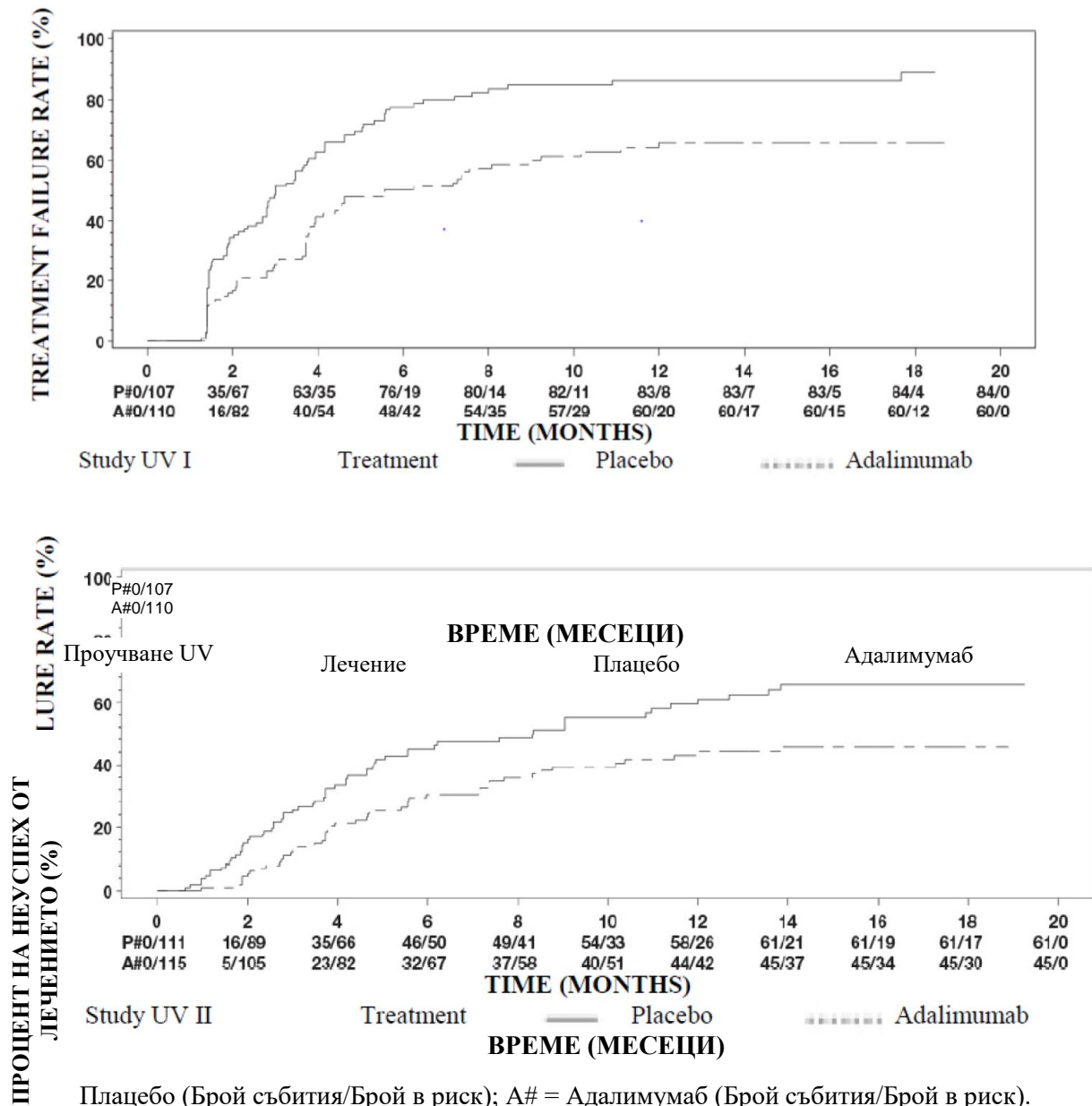
Забележка: Неуспех от лечението в или след Седмица 6 (проучване UV I) или в или след Седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

^a К Р (коефициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни рискове с отчитане на лечението като фактор.

^b Двустранна p стойност от log-rank тест.

^c NE = не може да се определи. По-малко от половината от рисковите участници са имали събитие.

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех на лечението в или след Седмица 6 (проучване UV I) или Седмица 2 (проучване UV II)



В проучването UV I са наблюдавани статистически значими разлики в полза на адалимумаб спрямо плацебо за всеки компонент на неуспеха на лечението. В проучване UV II статистически значими разлики са наблюдавани само за острия компонент, но адалимумаб компоненти са били числено в полза на адалимумаб.

От 424-те участници, включени в неконтролираното дългосрочно продължение на проучвания UV I и UV II, 60 участници са считани за непригодни (напр. поради отклонения или поради усложнения, дължащи се на диабетна ретинопатия, поради операция на катарактата или витректомия) и са изключени от основния анализ на ефикасността. От 364-те останали пациенти 269 оценени пациенти (74%) достигат 78 седмици лечение с адалимумаб поотворен етикет. На базата на подхода за наблюдавани данни, 216 (80,3%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, АС клетки степен $\leq 0,5+$, VH степен $\leq 0,5+$), със съпътстващ стероид в доза $\leq 7,5$ mg дневно и 178 (66,2%) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,6% от очите на седмица 78. Данните след Седмица 78 обикновено съответстват на тези резултати, но броят на включените участници се отказват след това време. Като цяло, сред пациентите, които са прекратили

участието си в проучването, 18% са прекратили участието си поради нежелани събития и 8% поради недостатъчен отговор на лечението с адалимумаб.

Качество на живот

Съобщените от пациентите резултати относно функциите, свързани със зрението, са измерени и в двете клинични проучвания с помощта на NIE VFQ-25. Адалимумаб е числено предпочитан за по-голямата част от подоценките със статистически значими средни разлики за общото зрение, очната болка, близкото зрение, психичното здраве и общото оценяване в проучването UV I, както и за общото зрение и психичното здраве в проучването UV II. Ефектите, свързани със зрението, не са числено в полза на адалимумаб за цветно зрение в проучването UV I и за цветно зрение, периферно зрение и близко зрение в проучването UV II.

Имуногенност

Анти-адалимумаб антитела могат да се развият по време на лечението с адалимумаб. Образуването на анти-адалимумаб антитела се свързва с повишения клирънс и намалената ефикасност на адалимумаб. Няма видима корелация между наличието на анти-адалимумаб антитела и появата на нежелани събития.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в две проучвания, при деца с активен полиартикуларен или развиващ се към полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са имали различни видове ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА I и II) (най-често ревматоиден фактор отрицателен или положителен полиартрит и разширен олигоартрит).

пЮИА-I

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелно-групово проучване при 171 деца (4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са разделени в две групи, лекувани с МТХ (метотрексат) или нелекувани с МТХ. Пациентите от групата на нелекуваните с метотрексат или никога не са били лекувани с МТХ или са били изтеглени от лечение с МТХ най-малко две седмици преди прилагане на проучваното лечение. Пациентите са останали на стабилни дози НСПВС и/или преднизон ($\leq 0,2$ mg/kg/ден или 10 mg/ден максимум). По време на фазата OL LI всички пациенти са приемали 24 mg/m² до максимум от 40 mg адалимумаб през седмица в продължение на 16 седмици. Разпределението на пациентите по възраст и минимална, средна и максимална доза, получени по време на фазата OL LI, е представено в Таблица 25.

Таблица 25: Разпределение на пациентите по възраст и доза адалимумаб, получена по време на фазата OL LI

Възрастова група	Исходен брой пациенти n (%)	Минимална, медианна и максимална доза
От 4 до 7 години	31 (18,1)	10, 20 и 25 mg
От 8 до 12 години	71 (41,5)	20, 25 и 40 mg
От 13 до 17 години	69 (40,4)	25, 40 и 40 mg

Пациентите, показващи отговор 30 по педиатричен ACR в Седмица 16, са били подходящи да бъдат рандомизирани във фазата на двойносляпо (DB) лечение и са получавали или адалимумаб 24 mg/m² до максимум 40 mg, или плацебо през седмица в продължение на допълнителни 32 седмици или до обостряне на заболяването. Критериите за обостряне на

заболяването са определени като влошаване от $\geq 30\%$ спрямо базовата стойност в ≥ 3 от 6 основни критерии на ACR при педиатрични пациенти, ≥ 2 активни стави и подобрение от $> 30\%$ при не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение.

Таблица 26: Отговори по педиатричен ACR 30 в проучването за ЮИА

Група	MTX		Без MTX	
Фаза				
OL-LI 16 седмици				
Отговори по педиатричен ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Резултати за ефикасност				
Двойно-сляпо 32 седмици	Адалимумаб MTX (N = 38)	Плацебо/MTX (N = 37)	Адалимумаб (N = 30)	Плацебо (N = 28)
Изостряне на заболяването в края на 32 седмица ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^b
Медианно време до изостряне на заболяването	> 32 седмици	20 седмици	> 32 седмици	14 седмици

^a Отговори по педиатричен ACR 30/50/70 в Седмица 48 значително по-високи от тези на пациентите, лекувани с плацебо

^b p = 0,015

^b p = 0,031

Сред тези, които са отговорили в Седмица 16 (n=144), педиатричните отговори по ACR 30/50/70/90 са поддържани до шест години във фазата на OLE при пациенти, които са получавали адалимумаб по време на проучването. Всички 19 участници, от които 11 от базовата възрастова група от 4 до 12 и 8 от базовата възрастова група от 13 до 17 години са лекувани 6 години или повече.

Общите отговори като цяло са по-добри и по-малко пациенти са развили антитела, когато са лекувани с комбинация от адалимумаб и MTX в сравнение със самостоятелно прилаган адалимумаб. Като се вземат предвид тези резултати, адалимумаб се препоръчва за употреба в комбинация с MTX и за употреба като монотерапия при пациенти, за които употребата на MTX не е подходяща (вж. точка 4.2).

пЮИА-II

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в отворено, многоцентрово проучване при 32 деца (2 - < 4 години или възраст 4 и повече години и тегло <15 kg) с умерен до тежък активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. Пациентите са получавали 24 mg/m² телесна повърхност (BSA) адалимумаб до максимум 20 mg през седмица като единична доза чрез подкожна инжекция за поне 24 седмици. По време на проучването повечето участници използват съпътстващ MTX, като по-малко съобщават за употреба на кортикостероиди или НСПВС.

В Седмица 12 и Седмица 24, отговорът на PedACR30 е съответно 93,5% и 90,0%, с използване на подхода за наблюдавани данни. Процентите на участниците по PedACR50/70/90 в Седмица 12 и Седмица 24 са съответно 90,3%/61,3%/38,7% и 83,3%/73,3%/36,7%. Сред тези, които са отговорили (педиатрични ACR 30) в Седмица 24 (n=27 от 30 пациенти), педиатричните ACR 30 отговори са поддържани до 60 седмици във фазата на OLE при пациенти, които са получавали адалимумаб през този период от време. Като цяло 20 участници са лекувани в продължение на 60 седмици или по-дълго.

Артрит, свързан с ентезит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване при 46 педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години) с умерен артрит, свързан с ентезит. Пациентите са рандомизирани да получават 24 mg/m² телесна повърхност (BSA) адалимумаб до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от открит (OL) период, по време на който пациентите са получавали 24 mg/m² BSA адалимумаб до максимум 40 mg през седмица подкожно за още 192 седмици. Първичната крайна точка е процентната промяна от изходно ниво до Седмица 12 в броя на активните стави с артрит (подуване, което не се дължи на малформация или стави със загуба на подвижност плюс болка и/или чувствителност), която е постигната със средно намаление на процента от -62,6% (медиана на процентната промяна - 88,9%) при пациентите в групата с адалимумаб в сравнение с -11,6% (медиана на процентната промяна -50,0%) при пациентите в групата на плацебо. Подобренieto в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до Седмица 156 при 26 от 31 (84%) пациенти в групата на адалимумаб, останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Ефикасността на адалимумаб е оценена в рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване на 114 педиатрични пациенти от 4-годишна възраст с тежък хроничен плакатен псориазис (определен като PGA \geq 4 или > 20% BSA участие или > 10% BSA участие с много плътни лезии или PASI \geq 20 или \geq 10 с клинично значимо лицево, генитално засягане или засягане на ръцете/стъпалата), които са били неадекватно контролирани с локална терапия и терапия с хелиотерапия или фототерапия.

Пациентите получават адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица (до 40 mg), 0,4 mg/kg през седмица (до 20 mg) или метотрексат 0,1- 0,4 mg/kg седмично (до 25 mg). В Седмица 16 повече пациенти, рандомизирани на адалимумаб 0,8 mg/kg, са имали положителни отговори за ефикасност (напр. PASI 75), отколкото тези, рандомизирани на 0,4 mg/kg през седмица или MTX.

Таблица 27: Резултати за ефикасност при педиатричен плакатен псориазис на 16-ата седмица

	MTX ^a N=37	Адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица N = 38
PASI 75 ^б	12 (32,4)	22 (57,9%)
PGA: Чисто/минимално ^в	15 (40,5%)	23 (60,5%)
а MTX = метотрексат б р=0,027, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX в р=0,083, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX		

Пациентите които достигат PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“, се оттеглят от лечението до 36 седмици и се проследяват за загуба на контрол на заболяването (т.е. влошаване на PGA с най-малко 2 степени). Пациентите са лекувани след това с адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица в продължение на още 16 седмици, като честотата на отговор, наблюдавана по време на повторното лечение, е подобна на тази през предшестващия двойносляп период: PASI 75 отговор при 78,9% (15 от 19 лица) и PGA „чисто“ или „минимално“ при 52,6% (10 от 19 лица).

В открития период на проучването отговорите PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ се поддържат до още 52 седмици без нови находки, свързани с безопасността.

Гноен хидраденит при юноши

Няма клинични изпитвания с адалимумаб при юноши с ГХ. Ефикасността на адалимумаб за лечение на юноши с ГХ се предполага въз основа на доказаната ефикасност и връзката експозиция-отговор при възрастни пациенти с ГХ и на вероятността ходът на заболяването, патофизиологията и ефектите на активното вещество да са по същество подобни на тези при възрастни, при същите нива на експозиция. Безопасността на препоръчителната доза адалимумаб в популацията на юношите с ГХ се основава на профила на безопасност при другите показания на адалимумаб както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, които са на лечение с подобни или по-често прилагани дози (вж. точка 5.2).

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Адалимумаб е оценен в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично изпитване, предназначено за оценка на ефикасността и безопасността на въвеждащо и поддържащо лечение с дози, които зависят от телесното тегло (< 40 kg или ≥ 40 kg) при 192 педиатрични участници на възраст между 6 и 17 години (включително) с умерена до тежка болест на Crohn (CD), дефинирана като резултат по Индекса за активност на педиатрична болест на Crohn (PCDAI) > 30. Участниците е трябвало да имат неуспешна конвенционална терапия (включително кортикостероид и/или имуномодулатор) за CD. Пациентите може да са имали и загуба на отговор или непоносимост към инфликсимаб.

Всички пациенти получават отворено индукционно лечение в доза, въз основа на изходното си телесно тегло: 160 mg в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2 за пациенти ≥ 40 kg и 80 mg и 40 mg съответно за тези < 40 kg.

В Седмица 4 участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 въз основа на телесното им тегло към режимите с ниска или стандартна поддържаща доза, както е показано в Таблица 28.

Таблица 28: Поддържаща схема

Тегло на пациента	Ниска доза	Стандартна доза
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия в Седмица 26, определена като PCDAI скор ≤ 10.

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в Таблица 29. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в Таблица 30.

Таблица 29: Педиатрично проучване на CD, PCDAI клинична ремисия и отговор

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица N = 93	Ниска доза 20/10 mg през седмица N = 95	P-стойност*
Седмица 26			
инична ремисия	38,7%	28,4%	0,075
Клиничен отговор	59,1%	48,4%	0,073
Седмица 52			
инична ремисия	33,3%	23,2%	0,100
иничен отговор	41,9%	28,4%	0,038

* p стойност за Стандартната доза спрямо Ниската доза

Таблица 30: Педиатрично проучване на CD, прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица	Ниска доза 20/10 mg през седмица	P-стойност ¹
Прекратили кортикостероидите	N = 33	N = 38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N = 60	N = 57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N = 15	N = 21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ р стойност за Стандартната доза *спрямо* Ниската доза.

² Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена само в Седмица 26 или след нея по преценка на изследователя, ако пациентът изпълнява критерия за клиничен отговор

³ определена като затваряне на всички дрениращи фистули на изходно ниво за поне 2 последователни визити след изходно ниво

Статистически значимо повишаване (подобрене) от изходно ниво до Седмица 26 и 52 е наблюдавано в индекса на телесната маса и скоростта на растеж и за двете терапевтични групи.

Статистически и клинично значимо подобрене от изходното ниво е било също наблюдавано и в двете терапевтични групи относно параметрите за качеството на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n=100) от педиатричното проучване на CD са продължили в дългосрочно, отворено продължение на проучването. След 5-годишна терапия с адалимумаб 74,0% (37/50) от останалите в проучването 50 пациенти са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия, а 92,0% (46/50) от пациентите – с клиничен отговор според PCDAI.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на адалимумаб е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо изпитване при 93 педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години с умерен до тежък улцерозен колит (скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски субскор от 2 до 3 точки, потвърден чрез централно разчетена ендоскопия) с неадекватен отговор или непоносимост към стандартната терапия. Приблизително 16% от пациентите в проучването са с неуспешно предходно анти-TNF лечение. При пациентите, които получават кортикостероиди при включването, е разрешено постепенно намаляване на лечението с кортикостероиди след Седмица 4.

През индукционния период на проучването, 77 пациенти са рандомизирани 3:2 да получават двойно-сляпо лечение с адалимумаб при индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2; или индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2. И двете индукционни групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на Седмица 4 и Седмица 6. След промяна на дизайна на проучването оставащите 16 пациенти, включени в индукционния период, получават открито лечение с адалимумаб при индукционната доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2.

На Седмица 8, 62 пациенти, при които е наблюдаван клиничен отговор съгласно Частичен скор по Mayo (Partial Mayo Score, PMS); дефиниран като понижение на PMS ≥ 2 точки и $\geq 30\%$ от изходното ниво), са рандомизирани равно да получават двойно-сляпо поддържащо лечение с адалимумаб при доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица, или поддържаща доза

0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица. Преди промяната на дизайна на проучването 12 допълнителни пациенти, при които е наблюдаван клиничен отговор според PMS, са рандомизирани да получават плацебо, но не са включени в потвърдителния анализ на ефикасността.

Обострянето на заболяването е дефинирано като повишение на PMS от поне 3 точки (за пациенти с PMS от 0 до 2 през седмица 8), поне 2 точки (за пациенти с PMS от 3 до 4 на Седмица 8), или поне 1 точка (за пациенти с PMS от 5 до 6 на Седмица 8).

Пациентите, които отговарят на критериите за обостряне на заболяването на или след Седмица 12, са рандомизирани да получат повторна индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) или доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) и продължават да получават съответната си поддържаща дозова схема след това.

Резултати за ефикасност

Съвместните първични крайни точки на проучването са клинична ремисия според PMS (дефинирана като PMS \leq 2 и без отделен субскор $>$ 1) на Седмица 8 и клинична ремисия според FMS (Пълен скор по Mayo (Full Mayo Score) (дефинирана като скор по Mayo \leq 2 и без индивидуален субскор $>$ 1) на Седмица 52 при пациентите с клиничен отговор според PMS на Седмица 8.

Честотите на клинична ремисия според PMS на Седмица 8 за пациентите във всяка двойносляпа индукционна група с адалимумаб са представени в Таблица 31.

Таблица 31: Клинична ремисия според PMS на 8-мата седмица

	Адалимумаб^а Максимално 160 mg на Седмица 0/плацебо на Седмица 1 N = 30	Адалимумаб^{б, в} Максимално 160 mg на Седмица 0 и Седмица 1 N = 47
Клинична ремисия	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

^а Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2

^б Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2

^в Не включва открита индукционна доза адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2

Забележка 1: И двете индукционни групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на Седмица 4 и Седмица 6

Забележка 2: При пациентите с липсващи стойности на Седмица 8 се счита, че не са удовлетворили крайната точка

На Седмица 52 клинична ремисия според FMS при пациентите с отговор на Седмица 8, клиничен отговор според FMS (дефиниран като понижаване на скор по Mayo \geq 3 точки и \geq 30% от изходното ниво) при пациентите с отговор на Седмица 8, заздравяване на лигавицата (дефинирано като ендоскопски субскор по Mayo \leq 1) при пациентите с отговор на Седмица 8, клинична ремисия според FMS при пациентите с ремисия на Седмица 8 и делът на участниците с ремисия без кортикостероиди според FMS при пациентите с отговор на Седмица 8 са оценени при пациентите, които получават адалимумаб в двойносляпо максимално 40 mg през седмица (0,6 mg/kg) и максимално 40 mg всяка седмица (0,6 mg/kg) поддържащи дози (Таблица 32).

Таблица 32: Резултати за ефикасността на 52-рата седмица

	Адалимумаб^a Максимално 40 mg през седмица N = 31	Адалимумаб^b Максимално 40 mg всяка седмица N = 31
Пациенти с клинична ремисия на Седмица 8 според PMS	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Пациенти с клиничен отговор на Седмица 8 според PMS	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Заздравяване на лигавицата на Седмица 8 с отговор според PMS	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Пациенти с клинична ремисия на Седмица 8 според PMS	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Пациенти с ремисия без кортикостероиди на Седмица 8 според PMS ^b	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица ^b Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица ^в При пациенти, получаващи съпътстващи кортикостероиди на изходното ниво Забележка: Пациентите, които са с липсващи стойности на Седмица 52 или са рандомизирани да получават повторно индукционно или поддържащо лечение, се считат за такива без отговор за крайните точки на Седмица 52		

Допълнителните изследователски крайни точки за ефикасност включват клиничен отговор съгласно Индекса за активност на педиатричен улцерозен колит (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (дефинирано като намаление на PUCAI ≥ 20 точки от изходното ниво) и клинична ремисия съгласно PUCAI (дефинирано като PUCAI < 10) на Седмица 8 и Седмица 52 (Таблица 33).

Таблица 33: Резултати за изследователски крайни точки според PUCAI

	Седмица 8	
	Адалимумаб^а Максимално 160 mg на Седмица 0 / плацебо на Седмица 1 N = 30	Адалимумаб^{б,в} Максимално 160 mg на Седмица 0 и Седмица 1 N = 47
Пациенти с клинична ремисия според PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Пациенти с клиничен отговор според PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Седмица 52	
	Адалимумаб^г Максимално 40 mg през седмица N = 31	Адалимумаб^д Максимално 40 mg всяка седмица N = 31
Пациенти с клинична ремисия според PUCAI на Седмица 8 според PMS	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Пациенти с клиничен отговор според PUCAI на Седмица 8 според PMS	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^а Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 ^б Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 ^в Не включва открита индукционна доза адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 ^г Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица ^д Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица Забележка 1: И двете индукционни групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на Седмица 4 и Седмица 6 Забележка 2: При пациентите с липсващи стойности през Седмица 8 се счита, че не са удовлетворили крайните точки Забележка 3: Пациентите, които са с липсващи стойности на Седмица 52 или са рандомизирани да получават повторно индукционно, или поддържащо лечение се считат за такива без отговор за крайните точки на Седмица 52		

От пациентите, лекувани с адалимумаб, които получават повторно индукционно лечение през поддържащия период, 2/6 (33%) постигат клиничен отговор според FMS на Седмица 52.

Качество на живот

Клинично значими подобрения от изходното ниво са наблюдавани в IMPACT III и в скорвете на полагащото грижи лице за Нарушение на работната производителност и активност (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) за групите, лекувани с адалимумаб.

Клинично значими повишения (подобрения) от изходното ниво на скорост на растежа на височина са наблюдавани за групите, лекувани с адалимумаб, и клинично значими повишения (подобрения) от изходното ниво в индекса на телесна маса са наблюдавани за участниците на висока поддържаща доза максимално 40 mg (0,6 mg/kg) всяка седмица.

Увеит при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойнозамаскирано, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са получавали плацебо или 20 mg адалимумаб

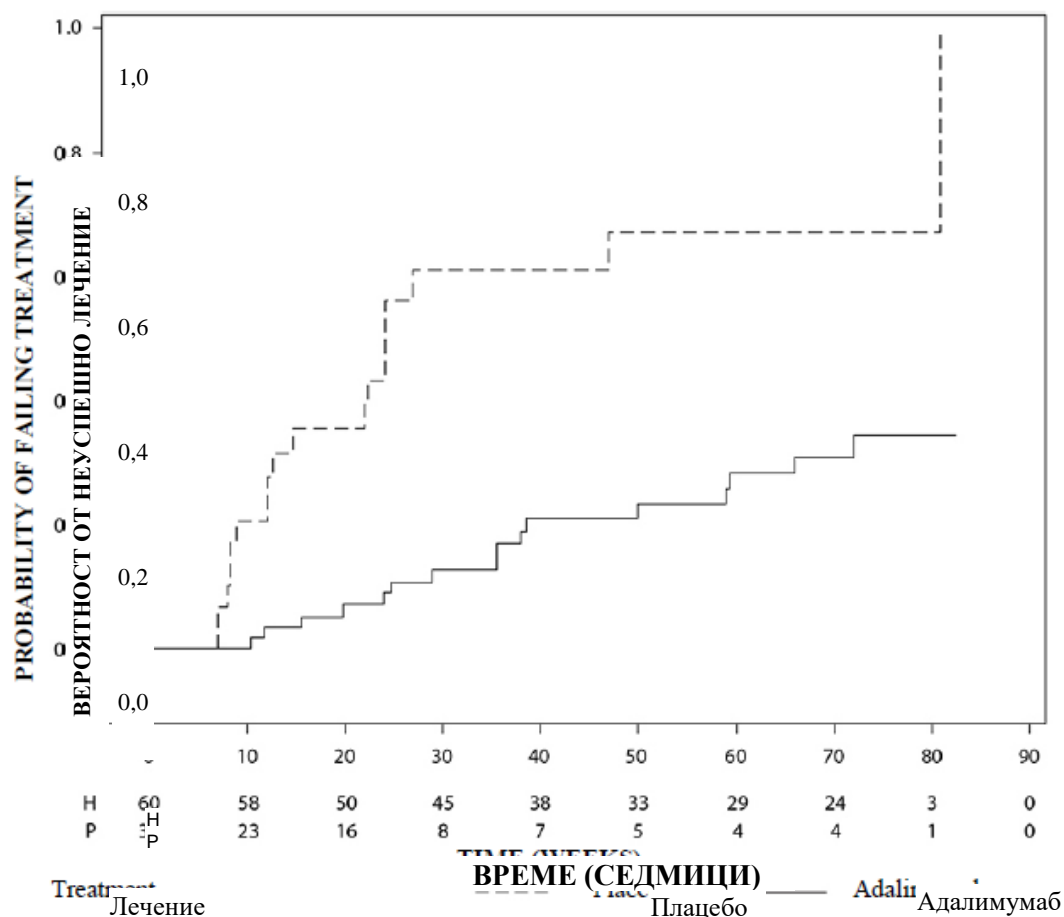
(ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с тяхната базова доза метотрексат.

Първичната крайна точка е „времето до неуспех на лечението“. Критериите, определящи неуспеха от лечението, са влошаване или продължително неповлияване на очното възпаление, частично подобрене с развитие на други продължителни съпътстващи заболявания на очите или влошаване на съпътстващите очни заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарствени продукти и преустановяване на лечението за продължителен период от време.

Клиничен отговор

Адалимумаб значително забавя времето до неуспех на лечението в сравнение с плацебо (вж. Фигура 3, $P < 0,0001$ от log rank тест). Медианата на времето до неуспех на лечението е 24,1 седмици при пациенти, лекувани с плацебо, докато средното време до неуспех на лечението не е било възможно да се оцени за пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като по-малко на половината от тези пациенти са имали неуспех на лечението. Адалимумаб значително намалява риска от неуспех на лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от КР (коефициент на риска = 0,25 [95% ИД: 0,12, 0,49]).

Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех на лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



Забележка: P = плацебо (брой в риск); N = адалимумаб (брой в риск).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на единична доза 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите серумни концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от три

проучвания проведени с референтния продукт след еднократна подкожна доза 40 mg, е била 64%. След единични интравенозни дози, вариращи от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg) клирънсът варира от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (v_{ss}) варира от 5 до 6 литра, а средният полуживот в терминалната фаза е приблизително две седмици. Концентрациите на адалимумаб в синовиалната течност от няколко пациенти с ревматоиден артрит варират от 31 до 96% от тези в серума.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни с ревматоиден артрит (РА) средните най-ниски концентрации в стационарно състояние са били около 5 $\mu\text{g/ml}$ (без съпътстващо прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 $\mu\text{g/ml}$ (при съпътстващо прилагане на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в стационарното състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

След подкожно приложение на 24 mg/m² (до максимум от 40 mg) през седмица при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА) на възраст 4 до 17 години средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в стационарно състояние (измерени от Седмица 20 до 48) са били 5,6 \pm 5,6 $\mu\text{g/ml}$ (102% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и 10,9 \pm 5,2 $\mu\text{g/ml}$ (47,7% CV) при съпътстващо приложение на метотрексат.

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст 2 до < 4 години или на възраст 4 години и повече, с тегло < 15 kg, лекувани с адалимумаб 24 mg/m², средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в стационарно състояние са били 6,0 \pm 6,1 $\mu\text{g/ml}$ (101% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и 7,9 \pm 5,6 $\mu\text{g/ml}$ (71,2% CV) при съпътстващо прилагане на метотрексат.

След приложението на 24 mg/m² (до максимум 40 mg) подкожно през седмица на пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години средните минимални стационарни серумни концентрации на адалимумаб (стойности, измерени на Седмица 24) са 8,8 \pm 6,6 $\mu\text{g/ml}$ при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и 11,8 \pm 4,3 $\mu\text{g/ml}$ при съпътстващо приложение на метотрексат.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, средната (\pm SD) равновесна минимална концентрация в Седмица 68 е била 8,0 \pm 4,6 $\mu\text{g/ml}$.

При възрастни пациенти с псориазис, средната най-ниска концентрация в стационарното състояние е била 5 g/ml по време на лечението с адалимумаб 40 mg през седмица, прилаган като монотерапия.

След приложението на 0,8 mg/kg (до максимално 40 mg) подкожно през седмица на педиатрични пациенти с хроничен плакатен псориазис средната \pm SD минимална концентрация в стационарно състояние на адалимумаб е приблизително 7,4 \pm 5,8 $\mu\text{g/ml}$ (79% CV).

При възрастни пациенти с ГХ, доза 160 mg адалимумаб в Седмица 0, последвана от 80 mg в Седмица 2, е постигнала серумни най-ниски концентрации на адалимумаб приблизително 7 до 8 $\mu\text{g/ml}$ в Седмица 2 и Седмица 4. Средната най-ниска концентрация в стационарно състояние от Седмица 12 до Седмица 36 е приблизително 8 до 10 $\mu\text{g/ml}$ по време на лечение с адалимумаб 40 mg всяка седмица.

Експозицията на адалимумаб при юноши с ГХ се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетиката, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Препоръчителната схема прилагане на дозата при ГХ в юношеска възраст е 40 mg през

седмица. Тъй като експозиция на адалимумаб може да се повлияе от размерите на тялото, юноши с по-високо телесно тегло и неадекватен отговор могат да се възползват от препоръчителната доза за възрастни 40 mg всяка седмица.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза 80 mg адалимумаб през Седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб през Седмица 2, постига най-ниска концентрация на серумния адалимумаб приблизително 5,5 g/ml по време на въвеждащия период. Натоварващата доза 160 mg адалимумаб в Седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб в Седмица 2, постига серумни най-ниски концентрации на адалимумаб приблизително 12 µg/ml по време на въвеждащия период. Средни най-ниски нива в стационарно състояние приблизително 7 g/ml са наблюдавани при пациенти с болестта на Crohn, които са получавали поддържаща доза 40 mg адалимумаб през седмица.

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в открито проучване в Седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло 40 kg. В Седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица) в групи на поддържащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната (\pm SD) най-ниска серумна концентрация на адалимумаб, постигната в Седмица 4, е $15,7 \pm 6,6$ g/ml за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и $10,6 \pm 6,1$ g/ml за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

За пациентите, които са останали на рандомизираната си терапия, средните стойности (\pm SD) на най-ниските концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били $9,5 \pm 5,6$ µg/ml за групата на стандартна доза и $3,5 \pm 2,2$ µg/ml за групата на ниска доза. Средните най-ниски концентрации са се задържали при пациентите, които са продължили да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на прилагане на дозата през седмица до схема на прилагане на дозата всяка седмица, средните (\pm SD) серумни концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, седмично) и $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, седмично).

При пациенти с улцерозен колит натоварващата доза 160 mg адалимумаб в Седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб в Седмица 2, постига серумни най-ниски концентрации на адалимумаб приблизително 12 g/ml по време на въвеждащия период. Средни най-ниски нива в стационарно състояние приблизително 8 g/ml са наблюдавани при пациенти с улцерозен колит, които са получавали поддържаща доза 40 mg адалимумаб през седмица.

След подкожно приложение на базирани на теглото дози от 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица на педиатрични пациенти с улцерозен колит средната най-ниска серумна концентрация в стационарно състояние на адалимумаб е $5,01 \pm 3,28$ µg/ml на Седмица 52. При пациентите, които получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица, средната (\pm SD) най-ниска серумна концентрация в стационарно състояние на адалимумаб е $15,7 \pm 5,60$ µg/ml на Седмица 52.

При възрастни пациенти с увеит натоварваща доза 80 mg адалимумаб на Седмица 0, следвана от 40 mg адалимумаб през седмица, започвайки от Седмица 1, води до средни концентрации в стационарно състояние приблизително 8 до 10 g/ml.

Експозицията на адалимумаб при пациенти с педиатричен увеит се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетиката, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Няма данни за клиничната експозиция при прилагане на натоварваща доза при деца < 6 години. Прогнозните експозиции показват, че при отсъствие на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално повишаване на системната експозиция.

С помощта на популационно фармакокинетично и фармакокинетично/фармакодинамично моделиране и симулация е прогнозирано, че експозицията на адалимумаб и ефикасността при

пациенти, лекувани с 80 mg през седмица, са сравними с тези при пациенти, получавали 40 mg всяка седмица (включително възрастни пациенти с РА, ГХ, УК, БК или псориазис, юноши с ГХ и педиатрични пациенти ≥ 40 kg с БК и УК).

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните изпитвания при пациенти с ЮИА (pJIA и ERA) е установена връзка експозиция-отговор между плазмените концентрации и PedACR 50 отговора.

Привидната плазмена концентрация на адалимумаб, при която съществува половината от максималната вероятност за поява на отговор по PedACR 50 (EC50), е 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% ДИ 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Връзката експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен плакетен псориазис е установена съответно за PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“. PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ нарастват с нарастването на концентрациите на адалимумаб, и двата при сходна установена EC50 приблизително 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (съответно 95% ДИ 0,4-47,6 и 1,9-10,5).

Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи на данни от над 1 300 пациенти с РА, разкриват тенденция за явно по-висок клирънс на адалимумаб с повишаване на телесното тегло. След коригиране на разликите за телесно тегло се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Наблюдавано е, че серумните нива на свободния адалимумаб (несвързания с анти-адалимумаб антитела, ААА) са по-ниски при пациенти с измерими анти-адалимумаб антитела (ААА).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Адалимумаб не е проучен при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на проучванията за токсичност при еднократно прилагане, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Проведено е ембриофетално проучване за токсичност за развитието/перинатално проучване за развитието при дългоопашати макаци с дози от 0, 30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни/група) и то не е показало данни за увреждане на фетуса поради адалимумаб. Поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF при гризачи и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени нито проучвания за карциногенност на адалимумаб, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Захароза

Полисорбат 80

Вода за инжекции

Хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4 години

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка за еднократна употреба могат да се съхраняват при температура до максимум 25 °C за период до 30 дни. Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с фиксирана игла 29G, удължени места за пръстите и предпазител на иглата, и глава на бутало (бромобутилова гума).

Видове опаковки: 1, 2 или 6 предварително напълнена(и) спринцовка(и), опакована(и) в блистер от PVC/PE, с 1, 2 или 6 тампон(а) със спирт.

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена инжекционна система на основата на игла (автоинжектор), съдържаща предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с фиксирана игла 29G и глава на бутало (бромобутилова гума). Писалката е ръчно, механично инжекционно устройство за еднократна употреба.

Видове опаковки: 1, 2 или 6 предварително напълнена(и) писалка(и), опакована(и) в блистер от PVC/PE, с 1, 2 или 6 тампон(а) със спирт.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Нукундра 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/21/1589/001
EU/1/21/1589/002
EU/1/21/1589/003

Нукундра 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/21/1589/004
EU/1/21/1589/005
EU/1/21/1589/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 ноември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Всяка единична доза 0,8 ml в предварително напълнена спринцовка съдържа 80 mg адалимумаб.

Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка единична доза 0,8 ml в предварително напълнена спринцовка съдържа 80 mg адалимумаб.

Адалимумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчници на китайски хамстери.

Помощни вещества с известно действие:
Всеки ml съдържа 1 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.
Бистър и безцветен инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Hukyndra в комбинация с метотрексат е показан за:

- лечението на умерен до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD), включително метотрексат, е недостатъчен.
- лечението на тежък, активен и прогресивен ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

Hukyndra може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Доказано е, че адалимумаб намалява степента на прогресия на ставното увреждане, измерено с рентгеново изследване, и подобрява физическата функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

Псориазис

Hukyndra е показан за лечение на умерен до тежък хроничен псориазис с плаки при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия.

Гноен хидраденит (ГХ)

Hukyndra е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на ГХ (акне инверза) при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с неадекватен отговор към конвенционална системна терапия на ГХ (вж. точки 5.1 и 5.2).

Болест на Crohn

Hukyndra е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при възрастни пациенти, при които липсва терапевтичен отговор, независимо от цялостно и в достатъчна степен проведения курс на лечение с кортикостероид и/или имunosупресор или при такива, които имат непоносимост или медицински противопоказания за подобен вид терапия.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Hukyndra е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (на възраст над 6 години), при които има неадекватен отговор към конвенционалната терапия, включително първична хранителна терапия и кортикостероид и/или имуномодулатор, или които имат непоносимост към или противопоказания за тези терапии.

Улцерозен колит

Hukyndra е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти, които са имали недостатъчен отговор на конвенционална терапия, включително кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или които имат непоносимост към или имат медицински противопоказания за такива терапии.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Hukyndra е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на улцерозен колит при педиатрични пациенти (на възраст над 6 години), които имат недостатъчен отговор към конвенционалната терапия, включваща кортикостероиди и/или 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или имат непоносимост, или медицински противопоказания за такива терапии.

Увеит

Hukyndra е показан за лечение на неинфекциозен междинен, заден и панувеит при възрастни пациенти, които са имали неадекватен отговор на кортикостероиди, при пациенти, нуждаещи се от спаринг с кортикостероиди или при които лечението с кортикостероиди е неподходящо.

Увеит при педиатрични пациенти

Hukyndra е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при педиатрични пациенти, навършили 2 години, при които има неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционалната терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Hukyndra трябва да бъде започнато и надзиравано от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на състояния, за които Hukyndra е показан. Препоръчително е офталмолозите да се консултират с подходящ специалист преди започване на лечение с

Hukyndra (вж. точка 4.4). На пациентите, лекувани с Hukyndra, трябва да се даде Напомняща карта на пациента.

След подходящо обучение за техниката на инжектиране пациентите могат да се самоинжектират с Hukyndra, ако техният лекар прецени, че това е подходящо и при необходимост чрез медицинско проследяване.

По време на лечение с Hukyndra трябва да се оптимизират други съпътстващи терапии (напр. кортикостероиди и/или имуномодулаторни агенти).

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Hukyndra за възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб, прилаган през седмица като еднократна доза чрез подкожна инжекция. По време на лечението с Hukyndra трябва да се продължи прилагането на метотрексат.

По време на лечението с Hukyndra може да продължи прилагането на глюкокортикостероиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС) или аналгетици. По отношение на комбинацията с модифициращи болестта антиревматични лекарства, различни от метотрексат, вижте точки 4.4 и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, които имат намаляване на отговора си към Hukyndra 40 mg през седмица, могат да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици от лечението. Продължителната терапия трябва да се преразгледа при пациент, който не се повлиява в рамките на този период от време.

Псориазис

Препоръчителната доза Hukyndra при възрастни пациенти е начална доза 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, започвайки една седмица след началната доза. За поддържаща доза е налична Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка и/или в предварително напълнена спринцовка.

Продължителната терапия над 16 седмици трябва да се преразгледа при пациент, който не се повлиява в рамките на този период от време.

След 16 седмици, пациенти с недостатъчен отговор към Hukyndra 40 mg през седмица могат да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Ползите и рисковете от продължителната терапия с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица трябва да бъдат внимателно преоценени при пациенти с недостатъчен отговор след повишаване на дозата (вж. точка 5.1). Ако бъде постигнат задоволителен отговор с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, впоследствие дозата може да бъде намалена до 40 mg през седмица.

Гноен хидраденит

Препоръчителната доза Hukyndra за възрастни пациенти с ГХ е 160 mg първоначално в Ден 1 (приложени като две 80 mg инжекции в един ден или като една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвано от 80 mg две седмици по-късно в Ден 15. След две седмици (Ден 29) да се продължи с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Приложението на антибиотици може да бъде продължено по време на лечението с Hukyndra, ако е необходимо. Препоръчва се пациентът да прави локално промиване с антисептик на лезиите от ГХ ежедневно по време на лечението с Hukyndra.

Продължителната терапия след 12 седмици трябва да бъде внимателно преоценена при пациенти, при които няма подобрение в рамките на този времеви период.

Ако лечението трябва да бъде прекъснато, повторното включване може да стане с Hukyndra 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица (вж. точка 5.1).

Трябва периодично да се оценяват ползата и рискът от продължително лечение (вж. точка 5.1).

Болест на Crohn

Препоръчителната въвеждаща схема на прилагане на дозата Hukyndra за възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn е 80 mg в Седмица 0, последвани от 40 mg на Седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 160 mg в Седмица 0 (приложени като две 80 mg инжекции в един ден или като една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвани от 80 mg в Седмица 2, със съзнанието, рискът от нежелани лекарствени събития е по-висок при прилагане на по-висока индукционна доза.

След индукционното лечение препоръчителната доза е 40 mg през седмица чрез подкожна инжекция. Като алтернатива, ако пациентът е спрял Hukyndra и признаците и симптомите на заболяването рецидивират, Hukyndra може да се приложи отново. Налице е твърде ограничен опит относно подновяването на терапията след повече от 8 седмици от последния прием.

По време на поддържащото лечение, кортикостероидите могат да бъдат постепенно намалявани в съответствие с насоките за клинична практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към Hukyndra 40 mg през седмица, може да имат полза от повишаване на дозата до 40 mg Hukyndra всяка седмица или 80 mg през седмица.

Някои пациенти, при които липсва отговор до Седмица 4, може да имат полза от продължителна поддържаща терапия до Седмица 12. Продължителната терапия трябва да се преразгледа при пациент, който не се повлиява в рамките на този период от време.

Улцерозен колит

Препоръчителният режим на Hukyndra за индукционна доза за възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg в Седмица 0 (даван като две инжекции по 80 mg в един ден или като една инжекция от 80 mg на ден за два последователни дни) и 80 mg в Седмица 2. След индукционното лечение препоръчителната доза е 40 mg през седмица чрез подкожна инжекция.

По време на поддържащото лечение, кортикостероидите могат да бъдат постепенно намалявани в съответствие с насоките за клинична практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към 40 mg през седмица, може да имат полза от повишаване на дозата до 40 mg Hukyndra всяка седмица или 80 mg през седмица.

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор обикновено се постига в рамките на 2-8 седмици от лечението. Терапията с Hukyndra не трябва да се продължава при пациенти, които не се повлияват в рамките на този период от време.

Увеит

Препоръчителната доза Hukyndra при възрастни пациенти с увеит се състои от начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. За поддържаща доза е налична Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка и/или в предварително напълнена спринцовка. Опитът при започване на лечение само с адалимумаб е ограничен. Лечението с Hukyndra може да се започне в комбинация с кортикостероиди и/или с други небиологични имуномодулиращи средства. Съпътстващите кортикостероиди могат да бъдат постепенно намалявани в съответствие с клиничната практика, като се започне две седмици след започване на лечение с Hukyndra.

Препоръчва се ползите и рисковете от продължително дългосрочно лечение да се оценяват ежегодно (вж. точка 5.1).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Адалimumаб не е проучван при тези популации от пациенти. Не могат да бъдат направени препоръки за дозиране.

Педиатрична популация

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на адалimumаб при деца на възраст 4-17 години са установени за плакатен псориазис. Препоръчителната доза Hukyndra е максимално до 40 mg на доза.

Гноен хидраденит при юноши (над 12-годишна възраст, с тегло най-малко 30 kg)

Няма клинични изпитвания с адалimumаб при юноши с ГХ. Дозировката на адалimumаб при тези пациенти е определена от фармакокинетичното моделиране и симулация (вж. точка 5.2).

Препоръчителната доза Hukyndra е 80 mg на Седмица 0, последвана от 40 mg през седмица, като се започне от Седмица 1 чрез подкожна инжекция.

При юноши с недостатъчен отговор към Hukyndra 40 mg през седмица може да се обмисли увеличаване на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Приложението на антибиотици може да бъде продължено по време на лечението с Hukyndra, ако е необходимо. Препоръчва се пациентът да прави локално промиване с антисептик на лезиите от ГХ ежедневно по време на лечението с Hukyndra.

Продължителната терапия след 12 седмици трябва да бъде внимателно преоценена при пациенти, при които няма подобрение в рамките на този времеви период.

В случай че лечението бъде прекъснато, приложението на Hukyndra може да започне отново, когато е подходящо.

Трябва периодично да се оценяват ползата и рискът от продължително лечение (вж. данни за възрастни в точка 5.1).

Няма съответно приложение на адалimumаб при деца на възраст под 12 години при това показание.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Hukyndra при пациенти с болестта на Crohn от 6 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 1). Hukyndra се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 1: Доза адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започвайки от Седмица 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg в Седмица 0 и 20 mg в Седмица 2* <p>В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2 	20 mg през седмица
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2 <p>В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2 	40 mg през седмица

Пациенти, които имат недостатъчен отговор, могат да имат полза от повишаване на дозата:

- < 40 kg всяка седмица
- ≥ 40 kg: 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица

Трябва внимателно да се обмисли продължаване на терапията при участник, който не се повлиява до Седмица 12.

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 6 години за това показание.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Hukyndra при пациенти на възраст от 6 до 17 години с улцерозен колит е базирана на телесното тегло (Таблица 2). Hukyndra се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 2. Доза адалимумаб за педиатрични пациенти с улцерозен колит

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започвайки от Седмица 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg на Седмица 0 (приложени като една инжекция по 80 mg) и • 40 mg на Седмица 2 (приложени като една инжекция по 40 mg) 	• 40 mg през седмица
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> • 160 mg на Седмица 0 (приложени като две инжекции по 80 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден за два последователни дни) и • 80 mg на Седмица 2 (приложени като една инжекция по 80 mg) 	• 80 mg през седмица

* Педиатричните пациенти, които навършат 18 години, докато са на Hukyndra, трябва да продължат тяхната предписана поддържаща доза.

Продължаването на терапията над 8 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациентите без признаци на отговор в рамките на този времеви период.

Няма съответно приложение на Hukyndra при деца на възраст под 6 години при това показание.

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Hukyndra при педиатрични пациенти с увеит на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (Таблица 3). Hukyndra се прилага чрез подкожна инжекция.

При педиатричния увеит няма опит в лечението с адалимумаб без съпътстващо лечение с метотрексат.

Таблица 3: Доза адалимумаб за педиатрични пациенти с увеит

Тегло на пациента	Схема на прилагане на дозата
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg през седмица в комбинация с метотрексат

Когато се започва терапия с Hukyndra, може да бъде приложена натоварваща доза 40 mg за пациенти < 30 kg или 80 mg при пациенти ≥ 30 kg една седмица преди началото на терапията. Няма налични клинични данни за употребата на натоварваща доза адалимумаб при деца на възраст < 6 години (вж. точка 5.2).

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 2 години при това показание.

Препоръчва се ползите и рисковете от продължително дългосрочно лечение да се оценяват ежегодно (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Hukyndra се прилага чрез подкожна инжекция. Пълни указания за употреба са дадени в листовката за пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).
- Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Пациентите, приемащи TNF-антагонисти, са по-податливи на сериозни инфекции. Нарушената белодробна функция може да увеличи риска от развитие на инфекции. Поради това пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за инфекции, включително туберкулоза, преди, по време на и след лечение с Hukyndra. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да отнеме до четири месеца, наблюдението трябва да продължи през този период.

Лечението с Hukyndra не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително при хронични или локализиращи инфекции, докато инфекцията не бъде овладяна. При пациенти, които са били изложени на туберкулоза и пациенти, които са пътували в области с

висок риск от туберкулоза или ендемични микози, като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза, рискът и ползите от лечението с Nukyndra трябва да се имат предвид преди започване на терапия (вж. *Други опортюнистични инфекции*).

Пациентите, които развият нова инфекция, докато са подложени на лечение с Nukyndra, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и да преминат пълна диагностична оценка. Приложението на Nukyndra трябва да се прекрати, ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис и трябва да се започне подходяща антимикробна или противогъбична терапия, докато инфекцията бъде овладяна. Лекарите трябва да бъдат внимателни, когато обмислят употребата на адалимумаб при пациенти с анамнеза за рецидивираща инфекция или с подлежащи състояния, които могат да предразполагат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имуносупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции

Докладвани са сериозни инфекции, включително сепсис, дължащи се на бактериални, микобактериални, инвазивни гъбични, паразитни, вирусни или други опортюнистични инфекции, като листериоза, легионелоза и пневмоцистис, при пациенти, получаващи адалимумаб.

Други сериозни инфекции, наблюдавани при клинични изпитвания, включват пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия. Съобщава се за хоспитализация или фатални резултати, свързани с инфекции.

Туберкулоза

Туберкулоза, включително реактивиране и ново начало на туберкулоза, е докладвана при пациенти, получаващи адалимумаб. Докладите включват случаи на белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на терапия с Nukyndra всички пациенти трябва да бъдат оценени за активна или неактивна („латентна“) туберкулозна инфекция. Тази оценка трябва да включва подробна медицинска оценка на анамнезата за туберкулоза на пациента или възможна предишна експозиция на хора с активна туберкулоза и предишна и/или настояща имуносупресивна терапия. При всички пациенти трябва да се направят подходящи скринингови тестове (т.е. туберкулинов кожен тест и рентгенография на гръден кош) (може да се приложат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези изследвания и резултатите от тях да бъдат записани в Напомнящата карта на пациента. На предписващите се напомня за риска от фалшиво отрицателни резултати от туберкулинов кожен тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани.

Ако се диагностицира активна туберкулоза, не трябва да се започва терапия с Nukyndra (вж. точка 4.3).

При всички ситуации, описани по-долу, трябва да се обмисли много внимателно съотношението полза/риск от терапията.

Ако има съмнения за латентна туберкулоза, трябва да се консултирате с лекар с опит в лечението на туберкулоза.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, преди започването на Nukyndra трябва да се започне подходящо лечение с антитуберкулозна профилактика и в съответствие с местните препоръки.

Употребата на антитуберкулозна профилактична терапия трябва да се има предвид и преди започването на Nukyndra при пациенти с няколко или значителни рискови фактори за туберкулоза, въпреки отрицателен тест за туберкулоза и при пациенти с предишна анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение.

Въпреки профилактичното лечение на туберкулоза, случаи на реактивирана туберкулоза са възникнали при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои пациенти, които са били успешно лекувани за активна туберкулоза, са развили повторно активна туберкулоза, по време на лечение с адалимумаб.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечението с Hukundra възникнат признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, изтощение/загуба на тегло, леко повишена температура, апатия).

Други опортюнистични инфекции

Опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции, са наблюдавани при пациенти, получаващи адалимумаб. Тези инфекции не са били последователно разпознавани при пациенти, приемащи TNF-антагонисти и това води до забавяне на подходящото лечение, понякога водещо до фатални резултати.

За пациенти, които развиват признаци и симптоми като висока температура, неразположение, загуба на тегло, изпотяване, кашлица, диспнея и/или белодробни инфилтрати или друго сериозно системно заболяване, със или без съпътстващ шок, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция и приложението на Hukundra трябва да се прекрати незабавно. Диагностицирането и прилагането на емпирично противогъбично лечение при тези пациенти трябва да стават при консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Реактивация на хепатит В

Реактивиране на хепатит В е настъпило при пациенти, получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, които са хронични носители на този вирус (т.е. положителен повърхностен антиген). Някои случаи са били с фатален изход. Пациентите трябва да бъдат изследвани за инфекция с вируса на хепатит В, преди да започнат лечение с Hukundra. Препоръчва се консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В, при пациенти, които имат положителен тест за хепатит В инфекция.

Носителите на вирусен хепатит В (HBV), които се нуждаят от лечение с Hukundra, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на терапията и в продължение на няколко месеца след прекратяване на терапията. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, трябва да се спре Hukundra и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

TNF-антагонисти, включително адалимумаб, са свързани в редки случаи с ново начало или обостряне на клинични симптоми и/или рентгенографски данни за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и оптичен неврит и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Гилен-Баре. Предписващите трябва да внимават при преценката за употребата на Hukundra при пациенти с предшестващи или новопоявили се демиелинизиращи разстройства на централната или периферната нервна система; ако се развие някое от тези нарушения, трябва да се обмисли прекратяване на Hukundra. Има известна връзка между междинния увеит и демиелинизиращите разстройства на централната нервна система. Трябва да се прави неврологична оценка при пациенти с неинфекциозен междинен увеит преди започване на терапия с Hukundra и редовно по време на лечението, за да се оценят предварително съществуващи или развиващи се демиелинизиращи централни нарушения.

Алергични реакции

Сериозни алергични реакции, свързани с адалимумаб, са редки по време на клинични изпитвания. Несериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб, са нечести по време на клинични изпитвания. След прилагане на адалимумаб са получени съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия. Ако възникне анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Hukyndra трябва да се прекрати незабавно и да се започне подходяща терапия.

Имуносупресори

В проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, лекувани с адалимумаб, няма данни за депресия на свръхчувствителност от забавен тип, депресия на имуноглобулинови нива или промяна в изброяването на ефектор Т-, В-, НК-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени заболявания и лимфопролиферативни нарушения

В контролираните части на клиничните изпитвания на TNF-антагонисти са наблюдавани повече случаи на злокачествени заболявания, включително лимфом, при пациенти, получаващи TNF-антагонист, в сравнение с контролната група пациенти. Въпреки това, случаите са редки. В постмаркетингови условия се съобщават случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. При пациенти с ревматоиден артрит с дългогодишно, високо активно възпалително заболяване има повишен фонов риск от развитие на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска. С настоящите познания не може да се изключи възможен риск за развитието на лимфоми, левкемия и други злокачествени заболявания при пациенти, лекувани с TNF-антагонист.

Има съобщения за злокачествени заболявания, някои от които с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-антагонисти (започване на терапията \leq 18 години), включително адалимумаб в постмаркетингови условия. Приблизително половината от случаите са лимфоми. Другите случаи представляват различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. Не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания при деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом има много агресивен ход на заболяването и обикновено е фатален. Някои от тези хепатолиенални Т-клетъчни лимфоми с адалимумаб са се появили при млади възрастни пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, използван за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се прецени потенциалният риск от комбинирането на азатиоприн или 6-меркаптопурин и Hukyndra. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Hukyndra (вж. точка 4.8).

Не са провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване или при които лечението с адалимумаб продължава след развитието на злокачествено заболяване. По този начин трябва да се внимава допълнително при обмислянето на лечение с Hukyndra при тези пациенти (вж. точка 4.8).

Всички пациенти, и по-специално пациенти с анамнеза за екстензивна имуносупресивна терапия или пациенти с псориазис с анамнеза за PUVA лечение, трябва да бъдат изследвани за наличие на не-меланомен кожен рак преди и по време на лечението с Hukyndra. Докладвани са също меланом и меркел-клетъчен карцином при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително адалимумаб (вж. точка 4.8).

В изследователско клинично изпитване, оценяващо употребата на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест

(ХОББ), са докладвани повече злокачествени заболявания, предимно в белите дробове или главата и шията, при пациенти, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с контролните групи пациенти. Всички пациенти са имали анамнеза за тежко тютюнопушене. Следователно, трябва да се внимава, когато се използва TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от злокачествено заболяване поради тежко тютюнопушене.

При настоящите данни не е известно дали лечението с адалимумаб влияе върху риска от развитие на дисплазия или рак на дебелото черво. Всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск от дисплазия или карцином на дебелото черво (например пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит), или които са имали предишна анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва да бъдат скринирани за дисплазия на редовни интервали преди лечението и по време на хода на заболяването. Тази оценка трябва да включва колоноскопия и биопсии съгласно местните препоръки.

Хематологични реакции

Има съобщения за редки случаи на панцитопения, включително апластична анемия, при TNF-антагонисти. Нежелани събития на хематологичната система, включително медицински значима цитопения (напр. тромбоцитопения, левкопения) са докладвани при адалимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, предполагащи кръвна дискразия (напр. персистираща висока температура, посиняване, кървене, бледност), докато са на Hukyndra. Трябва да се обмисли преустановяване на терапията с Hukyndra при пациенти с потвърдени значими хематологични аномалии.

Ваксинации

Подобни отговори на антителата към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и грипната тривалентна вирусна ваксинация са наблюдавани в проучване при 226 възрастни участници с ревматоиден артрит, които са лекувани с адалимумаб или плацебо. Няма налични данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи адалимумаб.

Препоръчва се педиатричните пациенти, ако е възможно, да бъдат с всички имунизации, направени своевременно в съответствие с настоящите указания за имунизация, преди започване на терапията с Hukyndra.

Пациентите, приемащи Hukyndra, могат да получат едновременно и ваксинации с изключение на живи ваксини. Прилагането на живи ваксини (напр. ваксина против BCG) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва за 5 месеца след последната инжекция с адалимумаб на майката по време на бременността.

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

В клинично изпитване с друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаваща се застойна сърдечна недостатъчност и повишена смъртност поради застойна сърдечна недостатъчност. Докладвани са и случаи на влошаваща се застойна сърдечна недостатъчност при пациенти, получаващи адалимумаб. Hukyndra трябва да се използва внимателно при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (NYHA клас I/II). Hukyndra е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Hukyndra трябва да се преустанови при пациенти, които развият нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

Лечението с Hukyndra може да доведе до образуване на автоимунни антитела. Не е известно въздействието на дългосрочното лечение с адалимумаб върху развитието на автоимунни заболявания. Ако пациентът развие симптоми, предполагащи лупус-подобен синдром след

лечение с Hukyndra и е положителен за антитела срещу двойноверижна ДНК, не трябва да се прилага по-нататъшно лечение с Hukyndra (вж. точка 4.8).

Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

Наблюдавани са сериозни инфекции в клинични проучвания с едновременно използване на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерцепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелно прилаган етанерцепт. Поради естеството на нежеланите събития, наблюдавани при комбинацията от терапия с етанерцепт и анакинра, подобни токсичности могат да се получат и от комбинацията от анакинра и други TNF-антагонисти. Поради това не се препоръчва комбинацията от адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на адалимумаб с други биологични DMARD (напр. анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва въз основа на възможния повишен риск от инфекции, включително сериозни инфекции и други потенциални фармакологични взаимодействия (вж. точка 4.5).

Хирургия

Има ограничен опит във връзка с безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с адалимумаб. Дългият полуживот на адалимумаб трябва да се има предвид, ако се планира хирургична процедура. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Hukyndra, трябва да бъде внимателно наблюдаван за инфекции и трябва да се предприемат подходящи действия. Има ограничен опит в безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават адалимумаб.

Запушване на тънките черва

Ако не се отговори на лечението за болестта на Crohn, това може да показва наличие на фиксирана фибротична стриктура, която може да изисква хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че адалимумаб не влошава или не причинява стриктури.

Пациенти в старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с адалимумаб участници на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока, отколкото за тези под 65 години (1,5%). Някои от тях са били с фатален изход. Особено внимание по отношение на риска от инфекция трябва да се обръща при лечение на хора в напреднала възраст.

Педиатрична популация

Вижте „Ваксинации“ по-горе.

Помощни вещества

Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка, което е еквивалентно на 1 mg/ml. Полисорбатът може да предизвика алергични реакции.

Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка, което е еквивалентно на 1 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,8 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучен при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориазичен артрит, приемащи адалимумаб като монотерапия и приемащите едновременно метотрексат. Образуването на антитела е по-малко, когато адалимумаб се дава заедно с метотрексат в сравнение с използването като монотерапия. Прилагането на адалимумаб без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

Комбинацията на адалимумаб и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти”).

Комбинацията на адалимумаб и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти”).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на бременност и да продължат употребата ѝ поне пет месеца след последното лечение с Hukyndra.

Бременност

Голям брой (приблизително 2 100) проспективно събрани бременности, изложени на адалимумаб, в резултат на което има живородени с известен изход, включително повече от 1 500 пациенти през първия триместър, не показва увеличение на степента на малформации при новороденото.

В проспективен регистър на кохортите са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Crohn (БК), лекувани с адалимумаб най-малко по време на първия триместър и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е разпространението при раждането на основни вродени дефекти. Честотата на бременностите, завършваща с най-малко едно живо родено бебе с голям вроден дефект е 6/69 (8,7%) при жени, лекувани с адалимумаб, с РА и 5/74 (6,8%) при нелекуваните жени с РА (некоригиран OR 1,31, 95% ДИ 0,38-4,52) и 16/152 (10,5%) при лекуваните с адалимумаб жени с CD и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с CD (некоригиран OR 1,14, 95% ДИ 0,31-4,16). Коригираният OR (считащ изходните разлики) е 1,10 (95% ДИ 0,45-2,73) заедно с РА и БК. Няма отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени за вторичните крайни точки – спонтанни аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждането и сериозни или опортюнистични инфекции – и не са докладвани мъртви раждания или злокачествени заболявания. Интерпретацията на данните може да бъде повлияна поради методологични ограничения на проучването, включително малък размер на извадката и нерандомизиран дизайн.

При проучване за токсичност върху развитието, проведено с маймуни, няма данни за токсичност при майката, ембриотоксичност или тератогенност. Не са налични предклинични данни за постнатална токсичност на адалимумаб (вж. точка 5.3).

Поради инхибирането на TNF α , адалимумаб, прилаган по време на бременност, може да засегне нормалните имунни отговори при новороденото. Адалимумаб трябва да се използва по време на бременност само ако е категорично необходимо.

Адалимумаб може да премине през плацентата в серума на кърмачетата, родени от жени, лекувани с адалимумаб по време на бременност. Следователно, тези бебета може да са изложени на повишен риск от инфекция. Прилагането на живи ваксини (напр. ваксина против

BCG) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва за 5 месеца след последната инжекция с адалимумаб на майката по време на бременността.

Кърмене

Ограничената информация от публикуваната литература показва, че адалимумаб се екскретира в кърмата в много ниски концентрации при наличие на адалимумаб в кърмата с концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво на майката. Прилаганите перорално имуноглобулин G протеини се подлагат на чревна протеолиза и имат слаба бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмени новородени/бебета. Следователно Hukyndra може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват предклинични данни за ефектите на адалимумаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Hukyndra може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Hukyndra (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Адалимумаб е проучван в основни контролирани и отворени проучвания при 9 506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези изпитвания включват пациенти с ревматоиден артрит с краткосрочно и дълготрайно заболяване, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и аксиален спондилоартрит (АС и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориазис, пациенти с ГХ и увеит. Основните контролирани проучвания включват 6 089 пациенти, получаващи адалимумаб и 3 801 пациенти, получаващи плацебо или активен компаратор по време на контролирания период.

Делът на пациентите, които са прекратили лечението поради нежелани събития по време на двойнослепата, контролирана част от основните проучвания, е 5,9% за пациентите, приемащи адалимумаб, и 5,4% за контролните лекувани пациенти.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища и синусит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, кръвоизлив, болка или подуване), главоболие и мускулно-скелетна болка.

Сериозни нежелани реакции са докладвани за адалимумаб. TNF-антагонисти, като адалимумаб, влияят върху имунната система и тяхната употреба може да повлияе върху защитата на организма срещу инфекция и рак. Фатални и животозастрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и ТБ), реактивиране на HBV и различни злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и HSTCL) също са докладвани при използването на адалимумаб.

Докладвани са и сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения, апластична анемия, централни и периферни демиелинизиращи събития и съобщения за лупус, свързани с лупус състояния и синдром на Стивънс-Джонсън.

Педиатрична популация

Като цяло, нежеланите събития при педиатрични пациенти са сходни по честота и вид с тези, наблюдавани при възрастни пациенти.

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е представен по системно-органи класове и честота в таблица 4 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността. Включена е най-високата честота, наблюдавана при различните показания. В колоната SOC се появява звездичка (*), ако има допълнителна информация на друго място в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горните дихателни пътища, пневмония, синусит, фарингит, назофарингит и херпес вирусна пневмония)
	Чести	Системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип), Интестинални инфекции (включително вирусен гастроентерит), Инфекции на кожата и меките тъкани (включително паронихия, целулит, импетиго, некротизиращ фасциит и херпес зостер), Инфекции на ухото, Инфекции на устната кухина (включително херпес симплекс, орален херпес и инфекции на зъбите), Инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), Инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), Гъбични инфекции, Ставни инфекции
	Нечести	Неврологични инфекции (включително вирусен менингит), Опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиоидомикоза, хистоплазма и инфекция причинена от <i>Mycobacterium avium</i> complex), Бактериални инфекции, Очни инфекции, Дивертикулит ¹⁾
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. Кисти и полипи)*	Чести	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и плоскоклетъчен карцином), Доброкачествени неоплазми
	Нечести	Лимфом**, Солидни тумори на вътрешните органи (включително рак на гърдата, неоплазмина белите дробове и щитовидната жлеза), Меланом**

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
	Редки	Левкемия ¹⁾
	С неизвестна честота	Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом ¹⁾ , Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾ , Сарком на Капоши
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много често	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), Анемия
	Често	Левкоцитоза, Тромбоцитопения
	Нечесто	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Често	Свръхчувствителност, Алергии (включително сезонни алергии)
	Нечесто	Саркоидоза ¹⁾ , васкулит
	Редки	Анафилаксия ¹⁾
Нарушения на метаболизма и храненето	Много често	Повишени липиди
	Често	Хипокалиемия, Повишена пикочна киселина, Отклонения на натрия в кръвта, Хипокалциемия, Хипергликемия, Хипофосфатемия, Дехидратация
Психични нарушения	Често	Промени в настроението (включително депресия), Тревожност, Безсъние
Нарушения на нервната система	Много често	Главоболие
	Често	Парестезии (включително хипоестезия), Мигрена, Компресия на корена на нерва
	Нечесто	Мозъчно-съдови инциденти ¹⁾ , Тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, Демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾
Нарушения на очите	Често	Нарушение на зрението, Конюнктивит, Блефарит, Подуване на очите
	Нечесто	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Често	Вертиго
	Нечесто	Глухота, Тинитус
Сърдечни нарушения*	Често	Тахикардия
	Нечесто	Миокарден инфаркт ¹⁾ , Аритмия, Застойна сърдечна недостатъчност

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, Зачервяване, Хематом
	Нечести	Аневризма на аортата, Оклузия на артериалните съдове, Тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, Диспнея, Кашлица
	Нечести	Белодробен емболизъм ¹⁾ , Интерстициална белодробна болест, Хронична обструктивна белодробна болест, Пневмонит, Плеврален излив ¹⁾
	Редки	Белодробна фиброза ¹⁾
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка Гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, Диспепсия, Хастроезофагеална рефлуксна болест, Sicca синдром (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, Дисфагия, Оток на лицето
	Редки	Чревна перфорация ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, Чернодробна стеатоза, Повишен билирубин
	Редки	Хепатит, Реактивация на хепатит В ¹⁾ , Автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност ¹⁾
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително екسفолитивен обрив)
	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. Палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ , Уртикария, Поява на синини (включително пурпура), Дерматит (включително екзема), Онихоклаза, Хиперхидроза, Алоpecia ¹⁾ , Пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване, Поява на белези

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
	Редки	Еритема мултиформе ¹⁾ , Синдром на Stevens-Johnson ¹⁾ , Ангиоедем ¹⁾ , Кожен васкулит ¹⁾ , Лихеноидна кожна реакция ¹⁾
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозит ¹⁾
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишена креатинфосфокиназа в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, Системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром ¹⁾
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците, Хематурия
	Нечести	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, Оток, Пирексия ¹⁾
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време), Положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), Повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
	С неизвестна честота	Повишено тегло ²⁾
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване на рани

* допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8

** включително отворените продължения на проучванията

¹⁾ включително данни от спонтанни съобщения

²⁾ промяната в теглото спрямо изходното ниво за адалимумаб варира средно от 0,3 до 1,0 kg при показанията за възрастни в сравнение с (минус) -0,4 до 0,4 kg за плацебо за период на лечение от 4-6 месеца. Увеличение на теглото от 5-6 kg е наблюдавано и при дългосрочни разширени проучвания със средна експозиция от около 1-2 години без контролна група, особено при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит. Механизмът зад този ефект не е ясен, но може да е свързан с противовъзпалителния ефект на адалимумаб.

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност за пациенти гноен хидраденит (ГХ), лекувани с адалимумаб ежеседмично, съответства на известния профил на безопасност на адалимумаб.

Увеит

Профилът на безопасност при пациенти с увеит, лекувани с адалимумаб през седмица, е в съответствие с познатия профил на безопасност на адалимумаб.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани изпитвания при възрастни и деца 12,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, са развили реакции на мястото на инжектиране (еритем и/или сърбеж, кръвоизлив, болка или подуване) в сравнение със 7,2% от пациентите, получаващи плацебо или активна контрола. Реакциите на мястото на инжектиране обикновено не налагат прекратяване на лекарствения продукт.

Инфекции

В основните контролирани изпитвания при възрастни и деца честотата на инфекцията е 1,51 на пациентогодина при пациентите, лекувани с адалимумаб, и 1,46 на пациентогодина при пациентите, лекувани с плацебо и с активна контрола. Инфекциите се състоят предимно от назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища и синусит. Повечето пациенти продължават с адалимумаб след отшумяване на инфекцията.

Честотата на сериозните инфекции е 0,04 на пациентогодина при пациенти, лекувани с адалимумаб и 0,03 на пациентогодина при пациенти, лекувани с плацебо и с активна контрола.

При контролирани проучвания за възрастни и педиатрични пациенти с адалимумаб с отворен етикет не са докладвани сериозни инфекции (включително фатални инфекции, които са се появили рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарни и извънбелодробни местоположения) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или извънбелодробна хистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистидоза, кандидоза, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите на туберкулоза възникват през първите осем месеца след започване на терапията и може да отразяват рецидив на латентното заболяване.

Злокачествени заболявания и лимфопролиферативни нарушения

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция 655,6 пациентогодини по време на изпитвания с адалимумаб при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит). Освен това не са наблюдавани злокачествени заболявания при 192 педиатрични пациенти с експозиция от 498,1 пациентогодини по време на изпитвания с адалимумаб при педиатрични пациенти с болестта на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациентогодини по време на изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с хроничен плакетен псориазис. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 93 педиатрични пациенти с експозиция от 65,3 пациентогодини по време на клинично изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с улцерозен колит. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациентогодини по време на изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основните изпитвания на адалимумаб при възрастни с продължителност най-малко 12 седмици при пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, АС, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС, псориазис, ГХ, болест на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен кожен рак, са наблюдавани с честота (95% доверителен интервал) от

6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациентогодини измежду 5 291 пациенти, лекувани с адалимумаб спрямо процент от 6,3 (3,4, 11,8) за 1 000 пациентогодини измежду 3 444 контролни пациенти (средната продължителност на лечението е 4,0 месеца за адалимумаб и 3,8 месеца за пациенти в контролните групи). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомния рак на кожата е 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациентогодини сред пациентите, лекувани с адалимумаб, и 3,2 (1,3, 7,6) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези кожни карциноми, плоскоклетъчни карциноми се появяват с честота (95% доверителен интервал) 2,7 (1,4, 5,4) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациентогодини сред пациентите, лекувани с адалимумаб, и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти.

При комбиниране на контролираните части от тези проучвания с продължаващите и завършени отворени разширения на проучванията с медианна продължителност приблизително 3,3 години, обхващащи 6 427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомни форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1 000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, честотата на спонтанно съобщените злокачествени заболявания е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Честотите на спонтанно съобщените немеланомни форми на кожен рак и лимфоми са съответно приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

Има съобщения за редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален T-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб (вж. точка 4.4).

Автоантитела

Пациентите са имали серумни проби, тествани за автоантитела в множество времеви точки в проучвания за ревматоиден артрит I – V. В тези изпитвания 11,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб и 8,1% от лекуваните пациенти в плацебо и в активната контрола, които са имали отрицателни базови антинуклеарни антитела, съобщават за положителни титри в Седмица 24. Двама пациенти от 3 441 пациенти, лекувани с адалимумаб във всички проучвания на ревматоиден артрит и псориаичен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи новопоявил се лупус-подобен синдром. Пациентите са се подобрили след прекратяване на терапията. Няма пациенти, развили лупусен нефрит или симптоми на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани изпитвания от фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и псориаичен артрит с контролна продължителност в диапазона от 4 до 104 седмици, повишени нива на ALT ≥ 3 x ULN са наблюдавани при 3,7% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,6% от контролните пациенти.

В контролирани изпитвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са били на възраст от 4 до 17 години и свързан с ентезит артрит, които са били на възраст от 6 до 17 години, повишени нива на ALT ≥ 3 x ULN са настъпили при 6,1% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,3% от контролните пациенти. Повечето повишения на ALT са настъпили при едновременното използване на метотрексат. Няма повишения на ALT нивата ≥ 3 x ULNB в изпитването фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са били на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани изпитвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период, вариращ от 4 до 52 седмици. Повишение на ALT ≥ 3 x ULN се

наблюдава при 0,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и 0,9% от пациентите с контролирано лечение.

В изпитването фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn в педиатрията, които са оценили ефикасността и безопасността на две схеми на поддържащо дозиране, коригирано спрямо телесното тегло след въвеждаща, коригирана спрямо телесната маса, терапия, до 52 седмици лечение, повишение на ALT $\geq 3 \times$ ULN е настъпило при 2,6% (5/192) от пациентите, от които 4 са получавали съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

В контролирани изпитвания от фаза 3 на адалимумаб при пациенти с плакетен псориазис с контролна продължителност в диапазона от 12 до 24 седмици, повишени нива на ALT $\geq 3 \times$ ULN са наблюдавани при 1,8% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,8% от пациентите, лекувани с контрола.

В изпитването фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакетен псориазис не са настъпили повишени нива на ALT $\geq 3 \times$ ULN.

В контролирани изпитвания на адалимумаб (първоначални дози от 160 mg в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2, последвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от Седмица 4), при пациенти с ГХ с продължителност на контролния период от 12 до 16 седмици, повишение на ALT $\geq 3 \times$ ULN е настъпило при 0,3% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 0,6% от контролните пациенти.

В контролирани изпитвания на адалимумаб (първоначални дози от 80 mg в Седмица 0, последвани от 40 mg през седмица, започвайки от Седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици със средна експозиция от 166,5 дни и 105,0 дни съответно при пациенти, лекувани с адалимумаб и при контролите, е имало повишение на ALT $\geq 3 \times$ ULN при 2,4% от пациентите, лекувани с адалимумаб и 2,4% от пациентите в контролите.

В контролираното фаза 3 изпитване на адалимумаб при пациенти с педиатричен улцерозен колит (N = 93), оценяващо ефикасността и безопасността на поддържаща доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица (N = 31) и поддържаща доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица (N = 32) след коригирана според телесното тегло индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 (N = 63), или индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1 и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 (N = 30), повишения на ALT $\geq 3 \times$ ULN се наблюдават при 1,1% (1/93) от пациентите.

За всички показания в клиничните изпитвания пациентите с повишени ALT са били асимптоматични и в повечето случаи наблюдаваното повишение е било преходно и е отшумяло при продължително лечение. Има обаче и постмаркетингови съобщения за чернодробна недостатъчност, както и за по-малко тежки чернодробни нарушения, които може да предхождат чернодробна недостатъчност, като хепатит, включително автоимунен хепатит при пациенти, получаващи адалимумаб.

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

При проучвания на болестта на Crohn сред възрастни са наблюдавани по-високи честоти на злокачествени и сериозни нежелани събития, свързани с инфекции, при комбинацията от адалимумаб и азатиоприн/6-меркаптопурин в сравнение със самостоятелно прилаган адалимумаб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана дозолимитираща токсичност по време на клинични изпитвания. Най-високото оценено дозово ниво е многократни интравенозни дози от 10 mg/kg, което е приблизително 15 пъти препоръчителната доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на туморен некротизиращ фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB04

Нукундра е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира биологичната функция на TNF чрез блокиране на взаимодействието му с рецепторите на TNF на клетъчната повърхност на p55 и p75.

Адалимумаб модулира също биологичните отговори, които са индуцирани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за левкоцитната миграция (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC₅₀ от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични ефекти

След лечение с адалимумаб се наблюдава бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матричните металопротеинази (ММР-1 и ММР-3), които произвеждат ремоделиране на тъканите, отговарящо за разрушаването на хрущяла, също са намалени след прилагане на адалимумаб. Пациентите, лекувани с адалимумаб, обикновено имат подобрение в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

Бързо намаляване на нивата на CRP след лечение с адалимумаб е наблюдавано също така при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болестта на Crohn, улцерозен колит и ГХ. При пациенти с болестта на Crohn се наблюдава намаляване на броя на клетките, експресиращи възпалителни маркери в дебелото черво, включително значително намаляване на експресията на TNF α . Ендоскопски проучвания върху чревната лигавица показват доказателства за заздравяване на лигавицата при пациенти, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Адалимумаб е оценен при над 3 000 пациенти във всички клинични изпитвания за ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на адалимумаб са оценени в пет рандомизирани, двойнослепи и добре контролирани проучвания. Някои пациенти са лекувани с продължителност до 120 месеца. Болката на мястото на инжектиране на адалимумаб 40 mg/0,4 ml е оценена в две рандомизирани, активни контролни, единично-слепи проучвания, с два периода на кръстосано проучване.

Проучване I на ревматоидния артрит (РА) е оценявало 271 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години, провели са неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен лекарствен продукт и са имали недостатъчен ефект от прилагането на метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg (10 mg при непоносимост към метотрексат) седмично, и чиято доза метотрексат е останала постоянно на 10 до 25 mg седмично. Дози от 20, 40 или 80 mg адалимумаб или плацебо са давани през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II на РА е оценявало 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и са провели неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен продукт. Прилагани са дози от 20 или 40 mg адалимумаб чрез подкожно инжектиране през седмица с плацебо в алтернативните седмици или всяка седмица, в продължение на 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са разрешени други модифициращи заболяването антиревматични лекарства.

Проучване III на РА е оценявало 619 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и които са имали неефективен отговор към метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg или са имали непоносимост към 10 mg метотрексат, прилаган всяка седмица. В това проучване има три групи. Първата получава инжекции плацебо всяка седмица в продължение на 52 седмици. Втората получава 20 mg адалимумаб всяка седмица в продължение на 52 седмици. Третата група получава 40 mg адалимумаб през седмица с инжекции с плацебо в алтернативни седмици. След приключване на първите 52 седмици, 457 пациенти са включени във фазата на открито продължение, при която 40 mg адалимумаб/MTX се прилага през седмица до 10 години.

Проучване IV на РА е оценявало главно безопасността при 636 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години. На пациентите е било разрешено да бъдат нелекувани с модифициращи болестта антиревматични лекарства или да останат на своята предварително съществуваща ревматологична терапия, при условие че терапията е била стабилна за най-малко 28 дни. Тези терапии включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлорокин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са рандомизирани на 40 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване V на РА оценява 799 нелекувани с метотрексат възрастни пациенти с умерен до тежък активен ранен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване оценява ефикасността на 40 mg адалимумаб през седмица/комбинирана терапия с метотрексат, 40 mg адалимумаб през седмица монотерапия и монотерапия с метотрексат за намаляване на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставно увреждане при ревматоиден артрит в продължение на 104 седмици. След приключване на първите 104 седмици, 497 пациенти са включени във фазата на продължение с открит етикет, при която 40 mg адалимумаб/MTX се прилага през седмица до 10 години.

Всяко от проучванията на РА VI и VII оценява 60 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са на възраст ≥ 18 години. Включените пациенти или към момента използват адалимумаб 40 mg/0,8 ml и са оценили средния размер на мястото на инжектиране с болка като най-малко 3 cm (по VAS от 0 до 10 cm) или са участници, нелекувани преди това с биологични средства, които са започнали адалимумаб 40 mg/0,8 ml. Пациентите са рандомизирани да получават единична доза 40 mg/0,8 ml адалимумаб или 40 mg/0,4 ml адалимумаб, последвано от еднократна инжекция от противоположното лечение при следващата им доза.

Първична крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторична крайна точка в проучване IV на РА е била установяването на процента от пациенти, които са достигнали отговор 20 по ACR в Седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V на РА е била установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в Седмица 52. Проучванията III и V на РА са имали допълнителна първична крайна точка в 52-те седмици на забавяне на прогресията на заболяването (както е установено чрез резултати от рентгеново изследване).

Проучване III на РА също е имало основна крайна точка за промени в качеството на живот. Основната крайна точка в проучвания VI и VII на РА е болка на мястото на инжектиране веднага след инжектиране, измерена чрез VAS от 0 до 10 cm.

ACR отговор

Процентът на пациентите, лекувани с адалимумаб, постигнали ACR 20, 50 и 70 отговори, е последователен в проучванията I, II и III на РА. Резултатите за дозата от 40 mg през седмица са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5: ACR отговори в плацебо-контролирани изпитвания (процент на пациентите)

Отговор	Проучване I на РА ^{a**}		Проучване II на РА ^{a**}		Проучване III на РА ^{a**}	
	Плацебо/ MTX ^b n = 60	Адалимумаб ^b / MTX ^b n = 63	Плацебо n = 110	Адалимумаб ^b n = 113	Плацебо/ MTX ^b n = 200	Адалимумаб ^b / MTX ^b n = 207
ACR 20						
6 месеца	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 месеца	неприл.	Неприл.	Неприл.	Неприл.	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 месеца	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 месеца	неприл.	Неприл.	Неприл.	Неприл.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 месеца	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 месеца	неприл.	Неприл.	Неприл.	Неприл.	4,5%	23,2%

^a Проучване I на РА в 24 седмици, проучване II на РА в 26 седмици и проучване III на РА в 24 и 52 седмици

^b 40 mg адалимумаб, прилаган през седмица

^b MTX = метотрексат

** p < 0,01, адалимумаб спрямо плацебо

В проучвания I-IV на РА, всички отделни компоненти на критериите за отговор по ACR (брой болезнени и подути стави, оценка на лекаря и пациента за активността и болката при заболяването, индекс за инвалидност (HAQ) и на CRP (mg/dl) стойности) са се подобрили след 24 или 26 седмици в сравнение с плацебо. В проучване III на РА тези подобрения са поддържани през всички 52 седмици.

В отвореното продължение на проучване III при РА, повечето пациенти, които са имали ACR отговор, са поддържали отговора при проследяване за период до 10 години. От 207 пациенти, рандомизирани на адалимумаб 40 mg през седмица, 114 пациенти са продължили с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 5 години. Сред тях 86 пациенти (75,4%) имат 20 отговори по ACR; 72 пациенти (63,2%) имат 50 отговора по ACR; и 41 пациенти (36%) имат 70 отговори по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти са продължили с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 10 години. Сред тях 64 пациенти (79,0%) имат 20 отговори по ACR; 56 пациенти (69,1%) имат 50 отговори по ACR; и 43 пациенти (53,1%) имат 70 отговори по ACR.

В проучване IV на РА, ACR 20 отговорът на пациентите, лекувани с адалимумаб плюс стандартно лечение, е статистически значимо по-добър от пациентите, лекувани с плацебо плюс стандартно лечение (p < 0,001).

В проучвания I-IV на РА, лекуваните с адалимумаб пациенти постигат статистически значими отговори по ACR 20 и 50 в сравнение с плацебо още една до две седмици след започване на лечението.

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, които не са получавали метотрексат, комбинираната терапия с адалимумаб и метотрексат е довела до по-бързи и

значително по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапия с метотрексат и монотерапия с адалимумаб в Седмица 52, а отговорите са поддържани в Седмица 104 (вж. Таблица 6).

Таблица 6: ACR отговори в проучване V на РА (процент пациенти)

Отговор	MTX n = 257	Адалимумаб n = 274	Адалимумаб/MTX n = 268	р-стойност ^а	р-стойност ^б	р-стойност ^в
ACR 20						
Седмица 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Седмица 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Седмица 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Седмица 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Седмица 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Седмица 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

^а р-стойността е от чифтното сравнение на метотрексат като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^б р-стойността е от чифтното сравнение на адалимумаб като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney

^в р-стойността е от чифтното сравнение на адалимумаб като монотерапия и метотрексат като монотерапия, използвайки U теста на Mann-Whitney

В откритото продължение на проучване V на РА, при проследяване на пациентите, степента на отговор по ACR се е задържала в продължение на до 10 години. От 542 пациенти, рандомизирани на адалимумаб 40 mg през седмица, 170 пациенти са продължили с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 10 години. Сред тях 154 пациенти (90,6%) имат 20 отговори по ACR; 127 пациенти (74,7%) имат 50 отговора по ACR; и 102 пациенти (60,0%) имат 70 отговори по ACR.

В Седмица 52, 42,9% от пациентите, които са получавали комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, са постигнали клинична ремисия (DAS28 (CRP) < 2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с адалимумаб. Комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат е клинично и статистически по-добра от тази на метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапия с адалимумаб ($p < 0,001$) за постигане на ниско състояние на заболяването при пациенти с наскоро диагностициран умерен до тежък ревматоиден артрит. Отговорът за двете групи на монотерапия е подобен ($p = 0,447$). От 342 участници, първоначално рандомизирани на монотерапия с адалимумаб или комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, които са се включили в отвореното продължение на проучването, 171 участници са завършили 10-годишно лечение с адалимумаб. Сред тях 109 участници (63,7%) са докладвани, че са в ремисия след 10 години.

Рентгенографски отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са имали средна продължителност на ревматоиден артрит приблизително 11 години, структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографско и изразено като промяна в модифицирания Общ резултат по Sharp (TSS) и неговите компоненти, резултата за ерозия и резултата за стесняване на ставно пространство. Пациентите на адалимумаб/метотрексат са показали значително по-малка рентгенографска прогресия от пациентите, получаващи само метотрексат след 6 и 12 месеца (вж. Таблица 7).

В отвореното продължение на проучване III при РА, намаляването на скоростта на прогресия на структурното увреждане се поддържа в продължение на 8 и 10 години при подгрупа от пациенти. След 8 години, 81 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са оценени рентгенографско. Сред тях 48 пациенти не са показали прогресия на структурното увреждане, дефинирана като промяна от изходното ниво в mTSS от 0,5 или по-

малко. След 10 години, 79 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са оценени рентгенографски. Сред тях 40 пациенти не са показали прогресия на структурното увреждане, дефинирана като промяна от изходното ниво в mTSS от 0,5 или по-малко.

Таблица 7: Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

	Плацебо/ MTX ^a	Адалимумаб/MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX- Адалимумаб/MTX (95% Доверителен интервал ^б)	Р- стойност
Общ резултат по Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^в
Резултат за ерозиите	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Резултат за JSN ^г	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a метотрексат

^б 95% доверителни интервали за разликите в промените в резултатите между метотрексат и адалимумаб

^в Въз основа на ранк-анализа

^г Стесняване на ставното пространство

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (вж. Таблица 8).

Таблица 8: Средни рентгенологични промени в Седмица 52 в проучване V на РА

	MTX n = 257 (95% доверителен интервал	Адалимумаб n = 274 (95% доверителен интервал	Адалимумаб/MTX n = 268 (95% доверителен интервал	р- стойност ^а	р- стойност ^б	р- стойност ^в
Общ резултат по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^а р-стойността е от чифтното сравнение на метотрексат като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^б р-стойността е от чифтното сравнение на адалимумаб като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney

^в р-стойността е от чифтното сравнение на адалимумаб като монотерапия и метотрексат като монотерапия, използвайки U теста на Mann-Whitney

След 52 седмици и 104 седмици лечение, процентът на пациенти без прогресия (промяна от изходно ниво в модифицирания Общ резултат по Sharp $\leq 0,5$) е значително по-висок при комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапия с метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%, $p < 0,001$) и монотерапия с адалимумаб (50,7%, $p < 0,002$ и 44,5%, $p < 0,001$).

В откритото продължение на проучване V на РА средната промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ резултат по Sharp в година 10 е била 10,8, 9,2 и 3,9 съответно при пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с метотрексат, монотерапия с адалимумаб и комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат. Съответните пропорции на пациентите без рентгенографска прогресия са съответно 31,3%, 23,7% и 36,7%.

Качество на живот и физическа функция

Свързаното със здравето качество на живот и физическа функция са оценени с помощта на индекс за инвалидност на Въпросника за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите оригинални адекватни и добре контролирани изпитвания, което е предварително определена първична крайна точка в Седмица 52 в проучване III на РА. Всички дози/схеми на прилагане на адалимумаб в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрение в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано в Седмица 52. Резултатите от Краткия въпросник за здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дози/графики на адалимумаб във всичките четири проучвания подкрепят тези находки, със статистически значимите резултати за физическия компонент (PCS), както и статистически значимите резултати за болка и жизненост за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаление на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хронично заболяване (FACIT) е наблюдавано във всички три проучвания, в които е било оценено (РА проучвания I, III, IV).

В проучване III на РА, повечето пациенти, при които е постигнато подобрение във физическата функция и са продължили лечението, подобрението се е задържало до Седмица 520 (120 месеца) на откритото лечение. Подобряването на качеството на живот е измервано до Седмица 156 (36 месеца) и през това време подобрението се поддържа.

В проучване V на РА подобрението в индекса за инвалидност HAQ и физическия компонент на SF 36 показват по-голямо подобрение ($p < 0,001$) при комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат в сравнение с монотерапия с метотрексат и монотерапия с адалимумаб в Седмица 52, което се поддържа до Седмица 104. Сред 250-те участници, които са завършили продължението на проучването с отворен етикет, подобренията във физическата функция се поддържат през 10-те години лечение.

Болка на мястото на инжектиране

За сборните кръстосани проучвания VI и VII на РА статистически значима разлика за болка на мястото на инжектиране непосредствено след прилагане на дозата е наблюдавана между 40 mg /0,8 ml адалимумаб и 40 mg /0,4 ml адалимумаб (средна стойност по Визуално-аналогова скала от 3,7 cm спрямо 1,2 cm, скала от 0-10 cm, $P < 0,001$). Това представлява 84% средно намаление на болката на мястото на инжектиране.

Псориазис

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучени при възрастни пациенти с хроничен плакетен псориазис ($\geq 10\%$ засягане на BSA и индекс за площ и тежест на псориазиса (PASI) ≥ 12 или ≥ 10), които са били подходящи за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, двойнослепи проучвания. 73% от пациентите, включени в проучвания I и II на псориазис, са получавали предходна системна терапия или фототерапия. Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучени и при възрастни пациенти с умерен до тежък хроничен плакетен псориазис със съпътстващ псориазис на ръцете и/или краката, които са кандидати за системна терапия в рандомизирано двойносляпо проучване (Проучване III на псориазис).

В проучване I на псориазис (REVEAL) са оценени 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. В период А, пациентите са получавали плацебо или адалимумаб в начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след началната доза. След 16 седмици на лечение пациентите, които са постигнали отговор 75 по PASI (оценка на PASI с подобрение от най-малко 75% спрямо изходното ниво), са се включили в период Б и са получавали доза по отворен етикет от 40 mg адалимумаб през седмица. Пациентите, които са поддържали отговор ≥ 75 по PASI в Седмица 33 и първоначално са били рандомизирани на активна терапия в период А, са били повторно рандомизирани в период В да получават 40 mg адалимумаб през седмица или плацебо за допълнителни 19 седмици. Сред всички терапевтични групи средният резултат по PASI на изходно ниво е бил 18,9, а резултатът от Глобалната оценка на лекаря

(PGA) на изходно ниво е вариал от „умерени“ (53% от включените участници) до „тежки“ (41%) до „много тежки“ (6%).

Проучване II на псориазис (CHAMPION) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб *спрямо* метотрексат (MTX) и плацебо при 271 пациенти. Пациентите са получавали плацебо, начална доза MTX 7,5 mg, а след това дозата се увеличава до Седмица 12, с максимална доза 25 mg или начална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (като се започне една седмица след началната доза) в продължение на 16 седмици. Няма налични данни, сравняващи адалимумаб и MTX след 16 седмична терапия. Пациенти, получаващи MTX, които са постигнали отговор ≥ 50 по PASI в Седмица 8 и/или 12, не са получили допълнителни увеличения на дозата. Сред всички терапевтични групи средният резултат по PASI на изходно ниво е бил 19,7, а резултатът от Глобалната оценка на лекаря (PGA) на изходно ниво е вариал от „леки“ (< 1%) до „умерени“ (48%) до „тежки“ (46%) до „много тежки“ (6%).

Пациентите, участващи във всички Фаза 2 и Фаза 3 проучвания на псориазис, са били оценени като подходящи за включване в откритото продължение на проучването, при което са получавали адалимумаб най-малко 108 допълнителни седмици.

В проучвания I и II на псориазис основната крайна точка е делът на пациентите, които са постигнали отговор 75 по PASI спрямо изходното ниво в Седмица 16 (вж. Таблици 9 и 10).

Таблица 9: Ps проучване I (REVEAL) – резултати за ефикасност на 16-ата седмица

	Плацебо N = 398 n (%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 814 n (%)
\geq PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Чисто/минимално	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Процентът пациенти, достигнали PASI 75 отговор, са изчислени като коригирани по центъра честота		
^b p < 0,001, адалимумаб спрямо плацебо		

Таблица 10: Ps проучване II (CHAMPION) – резултати за ефикасност на 16-ата седмица

	Плацебо N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 108 n (%)
\geq PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{b, r}
PGA: Чисто/минимално	6 (11,3%)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 адалимумаб спрямо плацебо			
^b p < 0,001 адалимумаб спрямо метотрексат			
^r p < 0,05 адалимумаб спрямо метотрексат			

В проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са били с отговор 75 по PASI и са били повторно рандомизирани на плацебо в Седмица 33, в сравнение с 5% продължили на Hukyndra, p < 0,001, са показали “загуба на задоволителен отговор” (PASI резултат след Седмица 33 и след това или преди Седмица 52, достигнали до < PASI 50 отговор, съотнесен към изходното ниво, с минимум 6-точки увеличение на PASI резултата, съотнесен към Седмица 33). От пациентите, които са загубили адекватен отговор след повторна рандомизация към плацебо, които след това са се включили в продължението на изпитването с отворен-етикет, 38% (25/66)

и 55% (36/66) са получили отново отговор 75 по PASI съответно след 12 и 24 седмици на повторно лечение.

Общо 233 пациенти с отговор по PASI 75 в Седмица 16 и Седмица 33 са получили продължително лечение с адалимумаб за 52 седмици в проучване I на псориазис, и са продължили адалимумаб в откритото продължение на проучването. PASI 75 и PGA за отчетливи или минимални проценти на отговор при тези пациенти са били съответно 74,7% и 59,0% след още 108 седмици на терапия с отворен етикет (общо 160 седмици). В анализ, при който всички пациенти, които са отпаднали от проучването за нежелани събития или липса на ефикасност, или които са с нарастваща доза, са били преценени като неотговорили, като PASI 75 и PGA с отчетливи или минимални проценти на отговор при тези пациенти са били съответно 69,6% и 55,7% след допълнителна 108-седмична терапия с отворен етикет (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти със стабилен отговор са участвали в оценка на оттегляне и повторно лечение в едно открито продължение на проучването. По време на периода на оттегляне, симптомите на псориазис се връщат с течение на времето със средно време до рецидив (отклонение към PGA „умерени“ или по-лоши) приблизително 5 месеца. Никой от тези пациенти не е имал възвръщане на резултата по време на периода на оттегляне. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са влезли в периода на повторно лечение, са имали „отчетлив“ или „минимален“ отговор на PGA след 16 седмици на повторно лечение, независимо дали са рецидивирали по време на оттеглянето (69,1% [123/178] и 88,8% [95/107] съответно за пациенти, които са рецидивирали и които не са рецидивирали по време на периода на оттегляне). Подобен профил на безопасност е наблюдаван по време на повторното лечение, както преди оттеглянето.

Значителни подобрения в Седмица 16 от изходното ниво в сравнение с плацебо (Проучвания I и II) и MTX (Проучване II) са демонстрирани в DLQI (Дерматологичен индекс за качество на живот). В проучване I подобренията в обобщените резултати за физически и психически компоненти на SF-36 също са били значителни в сравнение с плацебо.

В едно продължение на проучването с отворен етикет за пациенти, при които дозата е повишена от 40 mg през седмица до 40 mg седмично поради отговор по PASI под 50%, 26,4% (92/349) и 37,8% (132/349) от пациентите са постигнали отговор PASI 75 съответно в Седмица 12 и 24.

Проучване III на псориазис (REACH) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб *спрямо* плацебо при 72 пациенти с умерен до тежък хроничен псориазис с плаки в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата. Пациентите са получавали начална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (като се започва една седмица след началната доза) или плацебо за период от 16 седмици. В Седмица 16 статистически значимо по-голям дял от пациентите, които са получавали адалимумаб, са постигнали PGA „отчетлив“ или „почти отчетлив“ за ръцете и/или стъпалата в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (съответно 30,6% спрямо 4,3% [$p = 0,014$]).

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб *спрямо* плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили начална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с адалимумаб за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноктите включват Модифицирания индекс за тежест на псориазиса на ноктите (mNAPSI), Общата оценка на лекаря за псориазис по ноктите (PGA-F) и индекса за тежест на псориазиса на ноктите (NAPSI) (вж. Таблица 11). Адалимумаб демонстрира полза от лечението при пациенти с псориазис на ноктите с различна степен на кожно засягане ($BSA \geq 10\%$ (60% от пациентите) и $BSA < 10\%$ и $\geq 5\%$ (40% от пациентите)).

Таблица 11: Ps проучване IV – – резултати за ефикасност на 16-ата, 26-ата и 52-рата седмица

Крайна точка	Седмица 16 Плацебо-контролирано		Седмица 26 Плацебо-контролирано		Седмица 52 Открито
	Плацебо N = 108	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 109	Плацебо N = 108	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 109	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 80
≥ 75 mNAPSI (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F чисто/минимално и ≥ 2-степен на подобрение (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Обща промяна в проценти на псориазис на ноктите на ръцете, NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, адалимумаб <i>спрямо</i> плацебо					

Пациентите, лекувани с адалимумаб, показват статистически значими подобрения в Седмица 26 в сравнение с плацебо в DLQI.

Гноен хидраденит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно удължено отворено проучване при възрастни пациенти с умерен до тежък ГХ, които са имали непоносимост, противопоказание или недостатъчен отговор на най-малко 3-месечен пробен период на системна терапия с антибиотици. Пациентите в ГХ-I и ГХ-II са имали заболяване стадий II или III по Hurley с най-малко 3 абсцеса или възпалителни възли.

Проучване ГХ-I (PIONEER I) оценява 307 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или адалимумаб при начална доза 160 mg в Седмица 0, 80 mg в Седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от Седмица 4 до Седмица 11. Употребата на съпътстващи антибиотици не е била разрешена по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които са получавали адалимумаб в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от Седмица 12 до Седмица 35). Пациентите, които са били рандомизирани на плацебо в Период А, са били разпределени да получават адалимумаб 40 mg всяка седмица в Период Б.

Проучване ГХ-II (PIONEER II) оценява 326 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или адалимумаб при начална доза 160 mg в Седмица 0, 80 mg в Седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от Седмица 4 до Седмица 11. 19,3% от пациентите са продължили изходната перорална антибиотична терапия по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които са получавали адалимумаб в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от Седмица 12 до Седмица 35). Пациентите, които са били рандомизирани на плацебо в Период А, са били разпределени да получават плацебо в Период Б.

Пациентите, участващи в проучвания ГХ-I и ГХ-II, са били подходящи за участие в открито продължение на проучването, в което адалимумаб 40 mg се е прилагал всяка седмица. Средната експозиция във всички популации с адалимумаб е била 762 дни. По време на всичките 3 проучвания пациентите са използвали ежедневно локална антисептична промивка.

Клиничен отговор

Намаляването на възпалителните лезии и превенцията на влошаване на абсцесите и дрениращите фистули е оценено с помощта на клиничен отговор за гноен хидраденит (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR; най-малко 50% намаление на общия абсцес и броя на възпалителните възли без увеличение на броя на абсцесите и без увеличение на броя на дрениращите фистули спрямо изходното ниво). Намаляването на свързаната с ГХ кожна болка е оценено с помощта на Цифрова скала за оценка при пациенти, които са влезли в проучването с начален резултат от 3 или повече точки по 11-точкова скала.

Значително по-голям процент от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с тези на плацебо, са постигнали HiSCR в седмица 12. Значително по-голям процент от пациентите в проучването ГХ-II имат клинично значимо намаление на свързаната с ГХ кожна болка в седмица 12 (вж. Таблица 12). Пациентите, лекувани с адалимумаб, са имали значително намален риск от обостряне на заболяването по време на първите 12 седмици от лечението.

Таблица 12: Резултати за ефикасност на 12-ата седмица, проучвания ГХ I и II

	Проучване ГХ I		Проучване ГХ II	
	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично
Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30% намаляване на кожната болка ^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, адалимумаб *спрямо* плацебо
^a Сред всички рандомизирани пациенти.
^b Сред пациенти с изходна оценка на свързаната с ГХ кожна болка ≥ 3, на базата на Числова оценъчна скала 0 – 10; 0 = без кожна болка, 10 = възможно най-лошата кожна болка.

Лечението с адалимумаб 40 mg всяка седмица значително намалява риска от влошаване на абсцесите и дрениране на фистулите. Приблизително два пъти повече е дялът на пациентите в плацебо групата през първите 12 седмици на проучванията ГХ-I и ГХ-II в сравнение с тези в групата на адалимумаб, които са имали влошаване на абсцесите (съответно 23,0% срещу 11,4%) и дрениране на фистулите (съответно 30,0 % *спрямо* 13,9%).

В Седмица 12 е било демонстрирано по-голямо подобрене от изходното ниво в сравнение с плацебо в специфичното за кожата, свързано със здравето качество на живот, измерено чрез Дерматологичния индекс на качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI; проучвания ГХ-I и ГХ-II), в общата удовлетвореност на пациента от лечението с лекарствения продукт, измерена чрез Въпросника за удовлетворение от лечението – лекарствени продукти (Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM; проучвания ГХ-I и ГХ-II), и във физическо здраве, измерено чрез обобщената оценка по физическата компонента на SF-36 (проучване ГХ-I).

При пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg седмично в Седмица 12, честотата на HiSCR в Седмица 36 е по-висока при пациенти, които са продължили седмично приеман адалимумаб, отколкото при пациенти, при които честотата на дозиране е била намалена през седмица, или при които лечението е било оттеглено (вж. Таблица 13).

Таблица 13: Дял на пациентите^a, постигнали HiSCR^b в седмици 24 и 36 след преназначаване на терапията на един път седмично адалимумаб в Седмица 12

	Плацебо (оттегляне от лечението) N = 73	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 70	Адалимумаб 40 mg седмично N = 70
Седмица 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)

Седмица 36	22 (30,1)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
^a Пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg седмично след 12 седмици лечение. Пациентите, отговарящи на критериите, посочени в протокола, за загуба на отговор или липса на подобрене, е трябвало да прекратят участието си в проучванията и са отчетени като неотговорили.			

Сред пациентите, които са имали поне частично повлияване в Седмица 12 и които са получавали непрекъсната седмична терапия с адалимумаб, процентът на HiSCR на Седмица 48 е 68,3%, а в Седмица 96 – 65,1%. По-дългосрочно лечение с адалимумаб 40 mg седмично за 96 седмици не установи нови данни за безопасността.

Сред пациентите, чието лечение с адалимумаб е било прекратено в Седмица 12 на проучванията ГХ-I и ГХ-II, процентът на HiSCR 12 седмици след повторно започване на лечение с адалимумаб 40 mg веднъж седмично се връща до нива, сходни с наблюдаваните преди прекратяването му (56,0%).

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при над 1 500 пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Разрешени са съпътстващи стабилни дози аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите са продължили да получават поне един от тези лекарствени продукти.

Въвеждането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I на CD (CLASSIC I) и проучване II на CD (GAIN). В проучване I на CD 299 нелекуваните с TNF-антагонисти пациенти са били рандомизирани в една от четирите групи за лечение; плацебо в Седмици 0 и 2, 160 mg адалимумаб в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2, 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2 и 40 mg в Седмица 0 и 20 mg в Седмица 2. В проучване II на CD 325 пациенти, които са имали загуба на отговор или имат непоносимост към инфликсимаб, са рандомизирани да получават или 160 mg адалимумаб в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2 или плацебо в Седмици 0 и 2. Първичните неотговорили са изключени от проучванията и затова тези пациенти не са оценявани допълнително.

Поддържането на клинична ремисия е оценено в проучване III на CD (CHARM). В проучване III на CD, 854 пациенти са получавали отворено 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2. В Седмица 4 пациентите са рандомизирани на 40 mg през седмица, 40 mg всяка седмица или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите в клиничен отговор (понижение на CDAI ≥ 70) в Седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези, които не са в клиничен отговор в Седмица 4. Кортикостероидното намаляване на дозата е разрешено след Седмица 8.

В Таблица 14 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

Таблица 14: Индукция на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

	Проучване I на CD: пациенти, неприятели инфликсимаб			Проучване II на CD: пациенти, предходно приятели инфликсимаб	
	Плацебо N = 74	Адалимумаб 80/40 mg N = 75	Адалимумаб 160/80 mg N = 76	Плацебо N = 166	Адалимумаб 160/80 mg N = 159
Седмица 4					
Клинична ремисия	12%	24%	36%*	7%	21%*

Клиничен отговор (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**
---------------------------	-----	-----	-------	-----	-------

Всички р-стойности са чифтни сравнения на пропорциите за адалимумаб спрямо плацебо

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Подобни честоти на ремисия са наблюдавани при въвеждащите режими 160/80 mg и 80/40 mg към Седмица 8, а нежеланите събития са наблюдавани по-често в групата на 160/80 mg.

В проучване III на CD, в Седмица 4, 58% (499/854) от пациентите са били в клиничен отговор и са оценени в първичния анализ. От тези с клиничен отговор в Седмица 4, 48% преди това са били изложени на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в Таблица 15. Резултатите от клиничната ремисия остават относително постоянни, независимо от предшестващата експозиция на TNF-антагонист.

Хоспитализациите и операциите, свързани със заболяването, са статистически значимо намалени с адалимумаб в сравнение с плацебо в Седмица 56.

Таблица 15: Поддържане на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

	Плацебо	40 mg адалимумаб през седмица	40 mg адалимумаб всяка седмица
Седмица 26	N = 170	N = 172	N = 157
Клинична ремисия	17%	40%*	47%*
Клиничен отговор (CR-100)	27%	52%*	52%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за ≥ 90 дни ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	N = 170	N = 172	N = 157
Клинична ремисия	12%	36%*	41%*
Клиничен отговор (CR-100)	17%	41%*	48%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за ≥ 90 дни ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ за чифтните сравнения на съотношенията адалимумаб спрямо плацебо

** $p < 0,02$ за чифтните сравнения на съотношенията адалимумаб спрямо плацебо

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

Сред пациентите, които не са имали отговор в Седмица 4, 43% от пациентите на поддържащ адалимумаб, са имали отговор до Седмица 12 в сравнение с 30% от пациентите на поддържащо плацебо. Тези резултати предполагат, че някои пациенти, които не са имали отговор до Седмица 4, имат полза от продължаване на поддържащата терапия до Седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не довежда до значително повече отговори (вж. точка 4.2).

117 от 276 пациенти от проучване I на CD и 272 от 777 пациенти от проучвания II и III на CD са проследени в продължение най-малко на 3-годишна открита терапия с адалимумаб. 88 и 189 пациенти, съответно, са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия. Клиничен отговор (CR-100) е поддържан съответно при 102 и 233 пациенти.

Качество на живот

В проучване I и проучване II на CD, статистически значимо подобрение в общия резултат по специфичния за болестта въпросник за възпалителните заболявания на червата (IBDQ) е постигнато в Седмица 4 при пациенти, рандомизирани на адалимумаб 80/40 mg и адалимумаб 160/80 mg в сравнение с плацебо, и то е наблюдавано в Седмици 26 и 56 в проучване III на CD, както и сред групите за лечение с адалимумаб в сравнение с групата на плацебо.

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (оценка по Маюо от 6 до 12 с ендоскопска подоценка от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

В проучването UC-I 390 нелекувани с TNF-антагонисти пациенти са рандомизирани да получават плацебо в Седмица 0 и 2, 160 mg адалимумаб в Седмица 0, последвано от 80 mg в Седмица 2, или 80 mg адалимумаб в Седмица 0, последвано от 40 mg в Седмица 2. След Седмица 2 пациентите и в двете терапевтични групи на адалимумаб получават 40 mg през седмица. Клиничната ремисия (дефинирана като оценка по Майо ≤ 2 без подоценка > 1) е оценена в Седмица 8.

В проучване UC-II 248 пациенти са получавали 160 mg адалимумаб в Седмица 0, 80 mg в Седмица 2 и впоследствие 40 mg през седмица, а 246 пациенти са получавали плацебо. Клиничните резултати са оценени за индукция на ремисия в Седмица 8 и за поддържане на ремисия в Седмица 52.

Пациентите, индуцирани със 160/80 mg адалимумаб, постигат клинична ремисия спрямо плацебо в Седмица 8 при статистически значително по-големи проценти в проучването UC-I (18% спрямо съответно 9%, $p=0,031$) и проучването UC-II (17% спрямо 9% съответно, $p=0,019$). В проучването UC-II, сред лекуваните с адалимумаб, които са били в ремисия в Седмица 8, 21/41 (51%) са били в ремисия в Седмица 52.

Резултатите от общата популация по проучването UC-II са показани в Таблица 16.

Таблица 16: Отговор, ремисия и заздравяване на лигавицата в проучване UC-II (процент пациенти)

	Плацебо	Адалимумаб 40 mg през седмица
Седмица 52	N = 246	N = 248
Клиничен отговор	18%	30%*
Клинична ремисия	9%	17%*
Заздравяване на лигавицата	15%	25%*
Ремисия без стероиди за ≥ 90 дни ^a	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
Седмици 8 и 52		
Устойчив отговор	12%	24%**
Устойчива ремисия	4%	8%*
Устойчиво заздравяване на лигавиците	11%	19%*

Клиничната ремисия е резултат по скалата на Майо ≤ 2 без подоценка > 1 ;

Клиничният отговор е намаление спрямо изходното ниво на резултата по Майо ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ плюс намаление на подоценката за ректално кървене [RBS] ≥ 1 или абсолютна RBS 0 или 1;

* $p < 0,05$ за чифтните сравнения на съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

** $p < 0,001$ за чифтните сравнения на съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

От тези пациенти, които са имали отговор в Седмица 8, 47% са били в отговор, 29% са били в ремисия, 41% са имали заздравяване на лигавицата и 20% са били в ремисия без стероиди за ≥ 90 дни в Седмица 52.

Приблизително 40% от пациентите в проучването UC-II са имали неуспех при предишно анти-TNF лечение с инфликсимаб. Ефикасността на адалимумаб при тези пациенти е намалена в сравнение с тази при нелекувани с анти-TNF пациенти. Сред пациентите, които са имали неуспех с предшестващо лечение с анти-TNF, ремисия в Седмица 52 е постигната от 3% на плацебо и 10% на адалимумаб.

Пациентите от проучванията UC-I и UC-II са имали възможност да продължат в отворено, дългосрочно продължение на проучването (UC III). След 3 години терапия с адалимумаб 75% (301/402) продължават да бъдат в клинична ремисия по частична оценка по Майо.

Честота на хоспитализация

По време на 52-седмичните проучвания UC-I и UC-II са наблюдавани по-ниски честоти на хоспитализация без значение от причината, както и хоспитализации, свързани с UC за рамото на адалимумаб в сравнение с рамото на плацебо. Броят на хоспитализации без значение от причината в групата, приемаща адалимумаб, е 0,18 на пациентогодина *в сравнение с* 0,26 на пациентогодина при групата, приемаща плацебо, а броят хоспитализации, свързани с UC, е съответно 0,12 на пациентогодина *спрямо* 0,22 на пациентогодина.

Качество на живот

В проучване UC-II лечението с адалимумаб е довело до подобрения в скората по въпросника за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Увеит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен междинен, заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, в две рандомизирани, двойно маскирани, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите са получавали плацебо или адалимумаб с начална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица като се започва една седмица след началната доза. Разрешени са съпътстващи стабилни дози с един небиологичен имunosупресор.

В проучването UV I са оценени 217 пациенти с активен увеит, въпреки лечението с кортикостероиди (преднизон перорално в доза от 10 до 60 mg/ден). Всички пациенти са получили 2-седмична стандартизирана доза преднизон 60 mg/ден при включване в проучването, последвана от задължителен график за постепенно намаляване на дозата, с пълно прекратяване на приема на кортикостероиди до Седмица 15.

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващи хронично кортикостероидно лечение (перорален преднизон 10 до 35 mg/ден) на изходно ниво за контрол на тяхното заболяване. Пациентите впоследствие са преминали през задължителен график за постепенно намаляване на дозата, с пълно прекратяване на приема на кортикостероиди до Седмица 19.

Първичната крайна точка на ефикасност при двете проучвания е „времето до неуспех на лечението“. Неуспехът от лечението се определя като многокомпонентен резултат, базиран на възпалителни хориоретинални и/или възпалителни ретинални съдови лезии, степен на възпаление в предната очна камера (АС), степен на влошена прозрачност на стъкловидното тяло (VН) и най-добре коригираната зрителна острота (BCVA).

Пациентите, приключили участието си в проучвания UV I и UV II, отговарят на условията за включване в неконтролирано дългосрочно продължение на проучването с първоначално планирана продължителност 78 седмици. На пациентите е било позволено да продължат приема на лекарството по проучването след Седмица 78, докато имат достъп до адалимумаб.

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с адалимумаб, спрямо пациенти, получаващи плацебо (вж. Таблица 17). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб върху степента на неуспех на лечението спрямо плацебо (вж. Фигура 1).

Таблица 17: Време до неуспех на лечението при проучвания UV I и UV II

Анализ Лечение	N	Неуспех N (%)	Средно време до неуспех (месеци)	КР ^а	ИД 95% за КР ^а	р-стойност ^б
----------------	---	---------------	----------------------------------	-----------------	---------------------------	-------------------------

Време до неуспех на лечението в или след Седмица 6 в проучване UV I

Първичен анализ (ITT)

Плацебо	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Адалимумаб	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001

Време до неуспех от лечението в или след Седмица 2 в проучване UV II

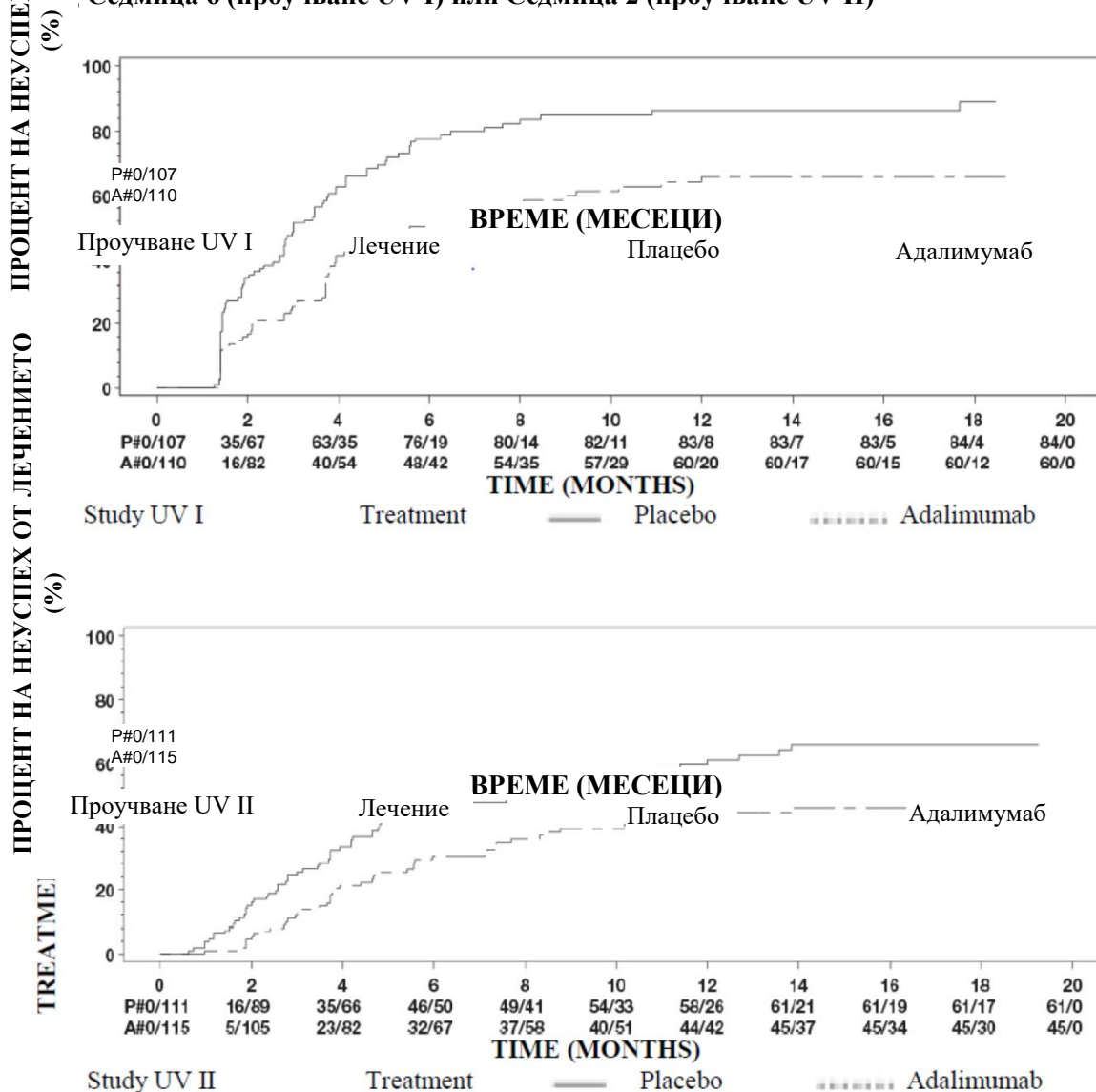
Първичен анализ (ITT)

Плацебо	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Адалимумаб	115	45 (39,1)	NE ^B	0,57	0,39, 0,84	0,004

Забележка: Неуспех на лечението в или след Седмица 6 (проучване UV I) или в или след Седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех на лечението, са отсявани в момента на отпадане.

(коэффициент на риска) за адалимумаб *спрямо* плацебо от пропорционалните регресионни коефициенти с отчитане на лечението като фактор.
 двустранна Р-стойност от log-rank тест.
 NE = не може да се определи. По-малко от половината от рисковите участници са имали събитие.

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех на лечението в или след Седмица 6 (проучване UV I) или Седмица 2 (проучване UV II)



Забележка: P# = Плацебо (Брой събития/Брой в риск); A# = Адалимумаб (Брой събития/Брой в риск).

В проучването UV I са наблюдавани статистически значими разлики в полза на адалимумаб спрямо плацебо за всеки компонент на неуспеха на лечението. В проучване UV II статистически значими разлики са наблюдавани само за зрителна острота, но другите компоненти са били числено в полза на адалимумаб.

От 424-те участници, включени в неконтролираното дългосрочно продължение на проучвания UV I и UV II, 60 участници са считани за непригодни (напр. поради отклонения или поради усложнения, дължащи се на диабетна ретинопатия, поради операция на катарактата или витректомия) и са изключени от основния анализ на ефикасността. От 364-те останали пациенти 269 оценени пациенти (74%) достигат 78 седмици лечение с адалимумаб поотворен-етикет. Въз основа на подхода на наблюдаваните данни 216 (80,3%) са били в кинесценция (без активни възпалителни лезии, АС клетъчна степен $\leq 0,5+$, VH степен $\leq 0,5+$) със съпътстваща стероидна доза $\leq 7,5$ mg на ден и 178 (66,2%) са били в кинесценция без стероиди. BCVA или се подобрява или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,6% от очите на седмица 78. Данните след Седмица 78 обикновено съответстват на тези резултати, но броят на включените участници се отказват след това време. Като цяло, сред пациентите, които са прекратили участието си в проучването, 18% са прекратили участието си поради нежелани събития и 8% поради недостатъчен отговор на лечението с адалимумаб.

Качество на живот

Съобщените от пациентите резултати относно функциите, свързани със зрението, са измерени и в двете клинични проучвания с помощта на NIE VFQ-25. Адалимумаб е числено предпочитан за по-голямата част от подоценките със статистически значими средни разлики за общото зрение, очната болка, близкото зрение, психичното здраве и общото оценяване в проучването UV I, както и за общото зрение и психичното здраве в проучването UV II. Ефектите, свързани със зрението, не са числено в полза на адалимумаб за цветно зрение в проучването UV I и за цветно зрение, периферно зрение и близко зрение в проучването UV II.

Имуногенност

Анти-адалимумаб антитела могат да се развият по време на лечението с адалимумаб. Образуването на анти-адалимумаб антитела се свързва с повишения клирънс и намалената ефикасност на адалимумаб. Няма видима корелация между наличието на анти-адалимумаб антитела и появата на нежелани събития.

Педиатрична популация

Гноен хидраденит при юноши

Няма клинични изпитвания с адалимумаб при юноши с ГХ. Ефикасността на адалимумаб за лечение на юноши с ГХ се предполага въз основа на доказаната ефикасност и връзката експозиция-отговор при възрастни пациенти с ГХ и на вероятността ходът на заболяването, патофизиологията и ефектите на активното вещество да са по същество подобни на тези при възрастни, при същите нива на експозиция. Безопасността на препоръчителната доза адалимумаб в популацията на юношите с ГХ се основава на профила на безопасност при другите показания на адалимумаб както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, които са на лечение с подобни или по-често прилагани дози (вж. точка 5.2).

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Адалимумаб е оценен в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично изпитване, предназначено за оценка на ефикасността и безопасността на въвеждащо и поддържащо лечение с дози, които зависят от телесното тегло (< 40 kg или ≥ 40 kg) при 192 педиатрични участници на възраст между 6 и 17 години (включително) с умерена до тежка болест на Crohn (CD), дефинирана като резултат по Индекса за активност на педиатрична болест на Crohn (PCDAI) > 30 . Участниците е трябвало да имат неуспешна конвенционална терапия (включително кортикостероид и/или имуномодулатор) за CD. Пациентите може да са имали и загуба на отговор или непоносимост към инфликсимаб.

Всички пациенти получават отворено индукционно лечение в доза, въз основа на изходното си телесно тегло: 160 mg в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2 за пациенти ≥ 40 kg и 80 mg и 40 mg съответно за тези < 40 kg.

В Седмица 4 участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 въз основа на телесното им тегло към режимите с ниска или стандартна поддържаща доза, както е показано в Таблица 18.

Таблица 18: Поддържаща схема

Тегло на пациента	Ниска доза	Стандартна доза
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия в Седмица 26, определена като PCDAI скор ≤ 10 .

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в Таблица 19. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 20.

Таблица 19: Педиатрично проучване на CD, PCDAI клинична ремисия и отговор

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица N = 93	Ниска доза 20/10 mg през седмица N = 95	p стойност*
Седмица 26			
Клинична ремисия	38,7%	28,4%	0,075
Клиничен отговор	59,1%	48,4%	0,073
Седмица 52			
Клинична ремисия	33,3%	23,2%	0,100
Клиничен отговор	41,9%	28,4%	0,038

* p стойност за Стандартната доза спрямо Ниската доза

Таблица 20: Педиатрично проучване на CD – прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица	Ниска доза 20/10 mg през седмица	p стойност ¹
Прекратили кортикостероидите	N = 33	N = 38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N = 60	N = 57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N = 15	N = 21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p стойност за Стандартната доза спрямо Ниската доза

² Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена само в Седмица 26 или след нея по преценка на изследователя, ако пациентът изпълнява критерия за клиничен отговор

³ определена като затваряне на всички дрениращи фистули на изходно ниво за поне 2 последователни визити след изходно ниво

Статистически значимо повишаване (подобрене) от изходно ниво до Седмица 26 и 52 е наблюдавано в индекса на телесната маса и скоростта на растеж и за двете терапевтични групи.

Статистически и клинично значимо подобрене от изходното ниво е било също наблюдавано и в двете терапевтични групи относно параметрите за качеството на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n=100) от педиатричното проучване на CD са продължили в дългосрочно, отворено продължение на проучването. След 5-годишна терапия с адалимумаб 74,0% (37/50) от останалите в проучването 50 пациенти са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия, а 92,0% (46/50) от пациентите – с клиничен отговор според PCDAI.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на адалимумаб е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо изпитване при 93 педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години с умерен до тежък улцерозен колит (скор по Мауо от 6 до 12 с ендоскопски субскор от 2 до 3 точки, потвърден чрез централно разчетена ендоскопия) с неадекватен отговор или непоносимост към стандартната терапия. Приблизително 16% от пациентите в проучването са с неуспешно предходно анти-TNF лечение. При пациентите, които получават кортикостероиди при включването, е разрешено постепенно намаляване на лечението с кортикостероиди след Седмица 4.

През индукционния период на проучването, 77 пациенти са рандомизирани 3:2 да получават двойно-сляпо лечение с адалимумаб при индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2; или индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2. И двете индукционни групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на Седмица 4 и Седмица 6. След промяна на дизайна на проучването оставащите 16 пациенти, включени в индукционния период, получават открито лечение с адалимумаб при индукционната доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2.

На Седмица 8, 62 пациенти, при които е наблюдаван клиничен отговор съгласно Частичен скор по Мауо (Partial Mayo Score, PMS); дефиниран като понижаване на PMS ≥ 2 точки и $\geq 30\%$ от изходното ниво), са рандомизирани равно да получават двойно-сляпо поддържащо лечение с адалимумаб при доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица, или поддържаща доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица. Преди промяната на дизайна на проучването 12 допълнителни пациенти, при които е наблюдаван клиничен отговор според PMS, са рандомизирани да получават плацебо, но не са включени в потвърдителния анализ на ефикасността.

Обострянето на заболяването е дефинирано като повишение на PMS от поне 3 точки (за пациенти с PMS от 0 до 2 през седмица 8), поне 2 точки (за пациенти с PMS от 3 до 4 на Седмица 8), или поне 1 точка (за пациенти с PMS от 5 до 6 на Седмица 8).

Пациентите, които отговарят на критериите за обостряне на заболяването на или след Седмица 12, са рандомизирани да получат повторна индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) или доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) и продължават да получават съответната си поддържаща дозова схема след това.

Резултати за ефикасност

Съвместните първични крайни точки на проучването са клинична ремисия според PMS (дефинирана като PMS ≤ 2 и без отделен субскор > 1) на Седмица 8 и клинична ремисия според FMS (Пълен скор по Мауо (Full Mayo Score) (дефинирана като скор по Мауо ≤ 2 и без

индивидуален субскор > 1) на Седмица 52 при пациентите с клиничен отговор според PMS на Седмица 8.

Честотите на клинична ремисия според PMS на Седмица 8 за пациентите във всяка двойносляпа индукционна група с адалимумаб са представени в Таблица 21.

Таблица 21: Клинична ремисия според PMS на 8-мата седмица

	Адалимумаб ^а Максимално 160 mg на Седмица 0 / плацебо в Седмица 1 N = 30	Адалимумаб ^{б, в} Максимално 160 mg на Седмица 0 и Седмица 1 N = 47
Клинична ремисия	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

^а Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2

^б Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2

^в Не включва открита индукционна доза адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2

Забележка 1: И двете индукционни групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на Седмица 4 и Седмица 6

Забележка 2: При пациентите с липсващи стойности на Седмица 8 се счита, че не са удовлетворили крайната точка

На Седмица 52 клинична ремисия според FMS при пациентите с отговор на Седмица 8, клиничен отговор според FMS (дефиниран като понижаване на скор по Mayo ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ от изходното ниво) при пациентите с отговор на Седмица 8, заздравяване на лигавицата (дефинирано като ендоскопски субскор по Mayo ≤ 1) при пациентите с отговор на Седмица 8, клинична ремисия според FMS при пациентите с ремисия на Седмица 8 и делът на участниците с ремисия без кортикостероиди според FMS при пациентите с отговор на Седмица 8 са оценени при пациентите, които получават адалимумаб в двойносляпо максимално 40 mg през седмица (0,6 mg/kg) и максимално 40 mg всяка седмица (0,6 mg/kg) поддържащи дози (Таблица 22).

Таблица 22: Резултати за ефикасността на 52-рата седмица

	Адалимумаб^а Максимално 40 mg през седмица N = 31	Адалимумаб^б Максимално 40 mg всяка седмица N = 31
Пациенти с клинична ремисия на Седмица 8 според PMS	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Пациенти с клиничен отговор на Седмица 8 според PMS	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Заздравяване на лигавицата на Седмица 8 с отговор според PMS	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Пациенти с клинична ремисия на Седмица 8 според PMS	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Пациенти с ремисия без кортикостероиди на Седмица 8 според PMS ^в	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^а Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица ^б Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица ^в При пациенти, получаващи съпътстващи кортикостероиди на изходното ниво Забележка: Пациентите, които са с липсващи стойности на Седмица 52 или са рандомизирани да получават повторно индукционно или поддържащо лечение, се считат за такива без отговор за крайните точки на Седмица 52		

Допълнителните изследователски крайни точки за ефикасност включват клиничен отговор съгласно Индекса за активност на педиатричен улцерозен колит (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (дефинирано като намаление на PUCAI \geq 20 точки от изходното ниво) и клинична ремисия съгласно PUCAI (дефинирано като PUCAI < 10) на Седмица 8 и Седмица 52 (Таблица 23).

Таблица 23: Резултати за изследователски крайни точки според PUCAI

	Седмица 8	
	Адалимумаб^а Максимално 160 mg на Седмица 0 / плацебо на Седмица 1 N = 30	Адалимумаб^{б,в} Максимално 160 mg на Седмица 0 и Седмица 1 N = 47
Пациенти с клинична ремисия според PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Пациенти с клиничен отговор според PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Седмица 52	
	Адалимумаб^г Максимално 40 mg през седмица N = 31	Адалимумаб^д Максимално 40 mg всяка седмица N = 31
Пациенти с клинична ремисия според PUCAI на Седмица 8 според PMS	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)

Пациенти с клиничен отговор според PUCAI на Седмица 8 според PMS	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
<p>^a Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2</p> <p>^b Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2</p> <p>^b Не включва открита индукционна доза адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1 и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2</p> <p>^г Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица</p> <p>^д Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица</p> <p>Забележка 1: И двете индукционни групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на Седмица 4 и Седмица 6</p> <p>Забележка 2: При пациентите с липсващи стойности през Седмица 8 се счита, че не са удовлетворили крайните точки</p> <p>Забележка 3: Пациентите, които са с липсващи стойности на Седмица 52 или са рандомизирани да получават повторно индукционно, или поддържащо лечение се считат за такива без отговор за крайните точки на Седмица 52</p>		

От пациентите, лекувани с адалимумаб, които получават повторно индукционно лечение през поддържащия период, 2/6 (33%) постигат клиничен отговор според FMS на Седмица 52.

Качество на живот

Клинично значими подобрения от изходното ниво са наблюдавани в IMPACT III и в скорвете на полагащото грижи лице за Нарушение на работната производителност и активност (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) за групите, лекувани с адалимумаб.

Клинично значими повишения (подобрения) от изходното ниво на скорост на растежа на височина са наблюдавани за групите, лекувани с адалимумаб, и клинично значими повишения (подобрения) от изходното ниво в индекса на телесна маса са наблюдавани за участниците на висока поддържаща доза максимално 40 mg (0,6 mg/kg) всяка седмица.

Увеит при педиатрични пациенти

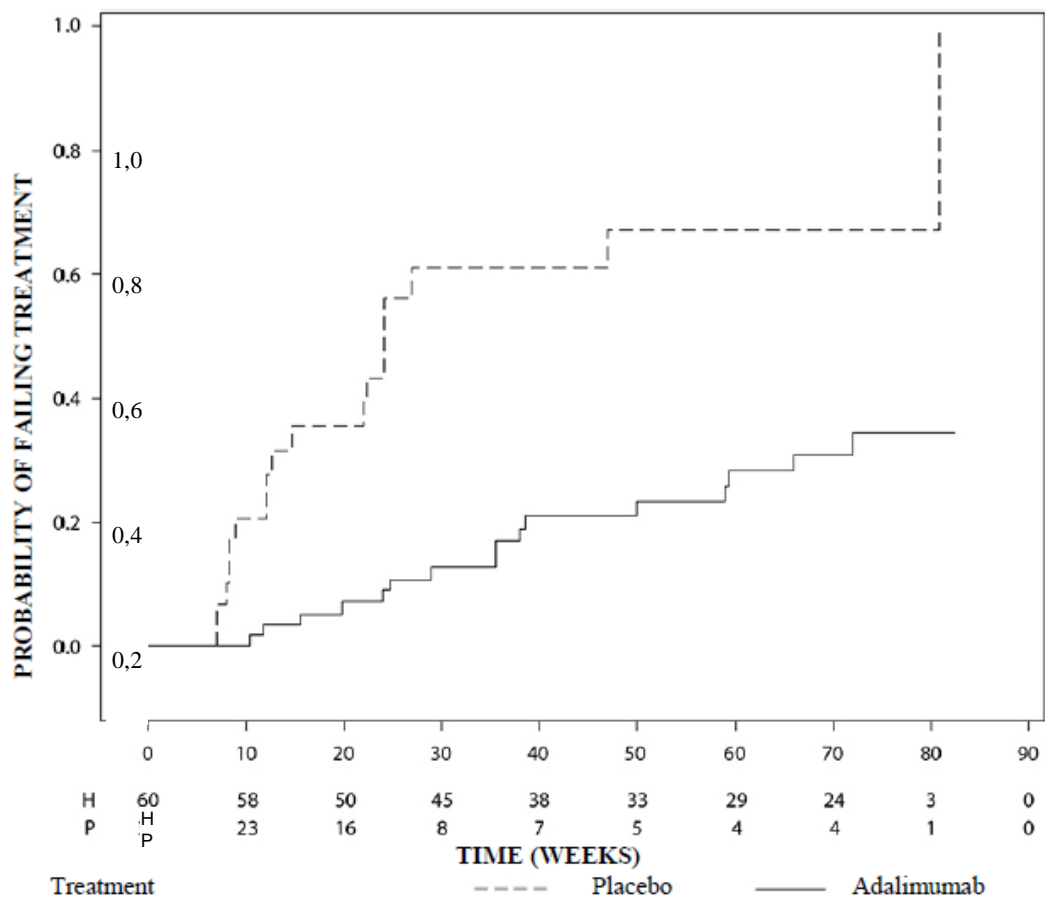
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойнозамаскирано, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са получавали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с тяхната базова доза метотрексат.

Първичната крайна точка е „времето до неуспех на лечението“. Критериите, определящи неуспеха от лечението, са влошаване или продължително неповлияване на очното възпаление, частично подобрение с развитие на други продължителни съпътстващи заболявания на очите или влошаване на съпътстващите очни заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарствени продукти и преустановяване на лечението за продължителен период от време.

Клиничен отговор

Адалимумаб значително забавя времето до неуспех на лечението в сравнение с плацебо (вж. Фигура 2, $P < 0,0001$ от log rank тест). Медианата на времето до неуспех на лечението е 24,1 седмици при пациенти, лекувани с плацебо, докато средното време до неуспех от лечението не е било възможно да се оцени за пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като по-малко на половината от тези пациенти са имали неуспех на лечението. Адалимумаб значително намалява риска от неуспех на лечението със 75% в сравнение с плацебо, както е показано от коефициента на риск (KR = 0,25 [95% ДИ: 0,12, 0,49]).

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех на лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



Забележка: P = плацебо (брой в риск); H = адалимумаб (брой в риск).

5.2 фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на единична доза 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите серумни концентрации се достигат около 5 дни след лечението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от три проучвания проведени с референтния продукт след еднократна подкожна доза 40 mg, е била висока. След единични интравенозни дози, вариращи от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg) клирънсът варира от 11 до 15 ml/kg/h, обемът на разпределение (V_{ss}) варира от 5 до 6 литра, а средният полуживот в терминалната фаза е приблизително две седмици. Концентрациите на адалимумаб в сывороточната течност от няколко пациенти с ревматоиден артрит варират от 31 до 96% от тези в сыворотката.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в стационарното състояние са били около 5 $\mu\text{g/ml}$ (без съпътстващо прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 $\mu\text{g/ml}$ (при съпътстващо прилагане на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в стационарното състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

ВРЕМЕ (СЕДМИЦИ)

При лечение на пациенти с псориазис, средната концентрация на адалимумаб в стационарното състояние е била 5 $\mu\text{g/ml}$ по време на лечението с адалимумаб 40 mg през седмица, прилаган като монотерапия.

При възрастни пациенти с ГХ дозата от 160 mg адалимумаб в Седмица 0, последвана от 80 mg в Седмица 2, постига минимални концентрации на адалимумаб в серума от приблизително 7 до 8 $\mu\text{g/ml}$ в Седмица 2 и Седмица 4. Средната най-ниска концентрация в стационарно състояние от Седмица 12 до Седмица 36 е приблизително 8 до 10 $\mu\text{g/ml}$ по време на лечение с адалимумаб 40 mg всяка седмица.

Експозицията на адалимумаб при юноши с ГХ се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Препоръчителната схема прилагане на дозата при ГХ в юношеска възраст е 40 mg през седмица. Тъй като експозиция на адалимумаб може да се повлияе от телесната маса, юноши с по-високо телесно тегло и неадекватен отговор могат да се възползват от препоръчителната доза за възрастни 40 mg всяка седмица.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза 80 mg адалимумаб през Седмица 0, последвана 40 mg адалимумаб през Седмица 2, постига най-ниска концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 5,5 g/ml по време на въвеждащия период. Натоварващата доза 160 mg адалимумаб в Седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб в Седмица 2, постига серумни най-ниски концентрации на адалимумаб от приблизително 12 $\mu\text{g/ml}$ по време на въвеждащия период. Средни най-ниски нива в стационарно състояние от приблизително 7 g/ml са наблюдавани при пациенти с болестта на Crohn, които са получавали поддържаща доза 40 mg адалимумаб през седмица.

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в открито проучване в Седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло 40 kg. В Седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица) в групи на поддържащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната стойност ($\pm\text{SD}$) на най-ниските концентрации на серумния адалимумаб, постигнати в Седмица 4 са $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ за пациенти $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) и $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ за пациенти $< 40 \text{ kg}$ (80/40 mg).

За пациентите, които са останали на рандомизираната си терапия, средните стойности ($\pm\text{SD}$) на най-ниските концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ за групата на стандартна доза и $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ за групата на ниска доза. Средните най-ниски концентрации са се задържали при пациентите, които са продължили да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на прилагане на дозата през седмица до схема на прилагане на дозата всяка седмица, средните ($\pm\text{SD}$) серумни концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, седмично) и $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, седмично).

При пациенти с улцерозен колит натоварващата доза 160 mg адалимумаб в Седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб в Седмица 2, постига серумни най-ниски концентрации на адалимумаб от приблизително 12 g/ml по време на въвеждащия период. Средни най-ниски нива в стационарно състояние от приблизително 8 g/ml са наблюдавани при пациенти с улцерозен колит, които са получавали поддържаща доза 40 mg адалимумаб през седмица.

След подкожно приложение на базирани на теглото дози от 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица на педиатрични пациенти с улцерозен колит средната най-ниска серумна концентрация в стационарно състояние на адалимумаб е $5,01 \pm 3,28 \mu\text{g/ml}$ на Седмица 52. При пациентите, които получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица, средната ($\pm\text{SD}$) най-ниска серумна концентрация в стационарно състояние на адалимумаб е $15,7 \pm 5,60 \mu\text{g/ml}$ на Седмица 52.

При възрастни пациенти с увеит натоварваща доза адалимумаб 80 mg в Седмица 0, последвана от адалимумаб 40 mg през седмица, започвайки от Седмица 1, води до средни концентрации в стационарно състояние приблизително 8 до 10 g/ml.

Експозицията на адалимумаб при пациенти с педиатричен увеит се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Няма данни за клинична експозиция при прилагане на натоварваща доза при деца < 6 години. Прогнозните експозиции показват, че при отсъствие на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално повишаване на системната експозиция.

С помощта на популационно фармакокинетично и фармакокинетично/фармакодинамично моделиране и симулация е прогнозирано, че експозицията на адалимумаб и ефикасността при пациенти, лекувани с 80 mg през седмица, са сравними с тези при пациенти, приемали 40 mg всяка седмица (включително възрастни пациенти с РА, ГХ, УК, БК или псориазис, юноши с ГХ и педиатрични пациенти ≥ 40 kg с БК и УК).

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните изпитвания при пациенти с ЮИА (pJIA и ERA), е установена връзка експозиция-отговор между плазмените концентрации и PedACR 50 отговора. Установената плазмена концентрация на адалимумаб, при която съществува половината от максималната вероятност за поява на отговор по PedACR 50 (EC50) е 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% ДИ 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Връзката експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен плакратен псориазис е установена съответно за PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“. PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ нарастват с нарастването на концентрациите на адалимумаб, и двата при сходна установена EC50 приблизително 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (съответно 95% ДИ 0,4-47,6 и 1,9-10,5).

Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи на данни от над 1 300 пациенти с РА, разкриват тенденция за явно по-висок клирънс на адалимумаб с повишаване на телесното тегло. След коригиране на разликите за телесно тегло се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Наблюдавано е, че серумните нива на свободния адалимумаб (несвързания с анти-адалимумаб антитела, ААА) са по-ниски при пациенти с измерими анти-адалимумаб антитела (ААА).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Адалимумаб не е проучен при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на проучванията за токсичност при еднократно прилагане, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Проведено е ембрио-фетално проучване за токсичност на развитието/перинатално проучване за развитието при макаци с дози от 0, 30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни/група) и то не е показало данни за увреждане на фетуса поради адалимумаб. Поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачите и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени нито карциногенни проучвания на адалимумаб, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Захароза
Полисорбат 80
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Нукундра 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4 години

Нукундра 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Една предварително напълнената спринцовка може да се съхранява при температура до максимум 25 °C за период до 30 дни. Предварително напълнената спринцовка трябва да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Нукундра 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с фиксирана игла 29-G, удължени фланци за пръстите и предпазител на иглата и глава на буталото (бромобутилова гума).

Видове опаковки: 1 предварително напълнена спринцовка, опакована в блистер от PVC/PE, с 1 тампон със спирт.

Нукундра 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена инжекционна система с игла (автоинжектор), съдържаща напълнена спринцовка от стъкло тип I с фиксирана игла 29-G с глава на буталото (бромобутилова гума). Писалката е ръчно, механично инжекционно устройство за еднократна употреба.

Видове опаковки: 1 или 3 предварително напълнени писалки, опаковани в PVC/PE блистер, с 1 или 3 тампона със спирт.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/21/1589/007

Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/21/1589/008

EU/1/21/1589/009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 ноември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Исландия

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Германия

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Исландия

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Напомнящите карти на пациента (за възрастни и педиатрични пациенти) съдържат следните важни елементи:

- инфекции, включително туберкулоза
- рак
- проблеми с нервната система
- ваксинации

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hukyndra 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една 0,2 ml предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина и
натриев хидроксид

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

2 предварително напълнени спринцовки
2 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

QR код, който ще бъде включен
hukyndrapatients.com

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА
СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1589/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Hukyndra 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hukyndra 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

За педиатрична употреба

20 mg/0,2 ml

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hukyndra 20 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/0,2 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка с 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

1 тампон, напоен със спирт

2 предварително напълнени спринцовки

2 тампона, напоени със спирт

6 предварително напълнени спринцовки

6 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

QR код, който ще бъде включен

hukyndrapatients.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1589/001
EU/1/21/1589/002
EU/1/21/1589/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Hukyndra 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимуаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

40 mg/0,4 ml

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hukyndra 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,4 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимуаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена писалка с 0,4 ml съдържа 40 mg адалимуаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка
1 тампон, напоен със спирт
2 предварително напълнени писалки
2 тампона, напоени със спирт
6 предварително напълнени писалки
6 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

QR код, който ще бъде включен
hukyndrapatients.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА)

EU/1/21/1589/004
EU/1/21/1589/005
EU/1/21/1589/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Hukyndra 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

40 mg/0.4 ml

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hukyndra 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,4 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка с 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, солна киселина и натриев хидроксид.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка
1 тампон, напоен със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

QR код, който ще бъде включен
hukyndrapatients.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА)

EU/1/21/1589/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Hukyndra 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

80 mg/0,8 ml

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Нукундра 80 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mg/0.8 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена писалка съдържа 80 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка
1 тампон, напоен със спирт

3 предварително напълнени писалки
3 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

QR код, който ще бъде включен
hukyndrapatients.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.
Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА)

EU/1/21/1589/008
EU/1/21/1589/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hukyndra 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

80 mg/0,8 ml

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Нукундра 80 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mg/0.8 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Hukyndra 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимумаб (adalimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди Вашето дете да започне да използва това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди Вашето дете да започне да използва Hukyndra и по време на лечението с Hukyndra. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента** у себе си или при детето си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като на детето Ви.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Hukyndra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да използва Hukyndra
3. Как да използвате Hukyndra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hukyndra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Hukyndra и за какво се използва

Hukyndra съдържа активното вещество адалимумаб.

Hukyndra е предназначен за лечение на възпалителните заболявания, описани по-долу:

- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Плакстен псориазис при педиатрични пациенти
- Болест на Крон при педиатрични пациенти
- Увеит при педиатрични пациенти

Активното вещество в Hukyndra, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло.

Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF_{α}), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF_{α} , Hukyndra намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено възниква в детска възраст.

Hukyndra се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде даден Hukyndra за лечение на неговия полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.

Вашият лекар ще реши дали Hukyndra трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.

Hukyndra се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при пациенти на възраст над 6 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде даден Hukyndra за лечение на неговия артрит, свързан с ентезит.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, лющещи се, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, като води до чупливост, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Hukyndra се използва също и за лечение на тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапии не са подействали много добре или не са подходящи.

Болест на Крон при педиатрични пациенти

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Hukyndra се използва за лечение на умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде даден Hukyndra за намаляване на симптомите на неговото заболяване.

Увеит при педиатрични пациенти

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Hukyndra се използва за лечение на деца, навършили 2 години, с хроничен неинфекциозен увеит, като възпалението засяга предната част на окото.

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Hukyndra действа като намалява това възпаление.

Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако то не се повлияе достатъчно от тези лекарства, ще му бъде даден Hukyndra за намаляване на симптомите на неговото заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да използва Hukyndra

Не използвайте Hukyndra

Ако Вашето дете е алергично към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- Ако детето Ви има активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да информирате Вашия лекар, ако Вашето дете има симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- Ако Вашето дете има умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако то е имало или има сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Hukyndra.

Алергични реакции

- Ако детето Ви развие алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, свиркащо дишане, замайване, подуване или обрив, не инжектирайте повече Hukyndra и незабавно се свържете с Вашия лекар.

Инфекции

- Ако детето Ви има инфекция, включително продължителна инфекция, или инфекция в отделна част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Hukyndra. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Hukyndra Вашето дете може да се разболее по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако детето Ви има проблеми с белите дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
 - туберкулоза
 - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
 - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако детето Ви прояви симптоми като температура, рани, чувство за умора или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете употребата на Hukyndra за известно време.

- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вашето дете живее или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.
- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вашето дете е имало инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Вашето дете и неговият лекар трябва да обръщат специално внимание за признаци на инфекция, докато детето Ви е на лечение с Hukyndra. Важно е да кажете на Вашия лекар,

ако детето Ви има симптоми на инфекция, например, треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Nukyndra, Вашият лекар ще изследва детето Ви за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Nukyndra. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза на Вашето дете, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат в **напомнящата карта на пациента** на Вашето дете.
- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от туберкулоза или е било в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. Ако детето Ви има активна туберкулоза, не използвайте Nukyndra.
- По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако детето Ви е приемало лечение за предпазване от туберкулоза.
- Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например кашлица, която не отминава, загуба на тегло, липса на енергия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако детето Ви е носител на вируса на хепатит В (ХБВ) или има активна ХБВ инфекция или считате, че е изложено на риск от заразяване с HBV.
- Лекарят на Вашето дете, трябва да изследва детето Ви за вируса на хепатит В (ХБВ). При хора, носители на този вирус, Nukyndra може да доведе до повторно активиране на вируса.
- В някои редки случаи, особено ако Вашето дете приема други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на ХБВ може да бъде животозастрашаващо.

Операция или дентални процедури

- Ако на Вашето дете предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че детето Ви приема Nukyndra. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Nukyndra.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако Вашето дете има или развие демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо то да получава или да продължи да получава Nukyndra. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Nukyndra.
 - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини при детето Ви.
 - Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани имунизации, преди започване на лечението с Nukyndra.
 - Ако дъщеря Ви е приемала Nukyndra, докато е била бременна, нейното бебе може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, за период около пет месеца след последната доза Nukyndra, която е получила по време на бременността. Важно е да информирате лекарят на нейното бебе и другите медицински специалисти, че дъщеря Ви е лекувана с Nukyndra по време на нейната бременност, така че да могат да решат, кога на нейното бебе трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако детето Ви има лека сърдечна недостатъчност и се лекува с Hukyndra, сърдечният му статус трябва да се проследява внимателно от Вашият лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако Вашето дете има или е имало сериозно заболяване на сърцето. Ако детето Ви развие нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо то да прилага Hukyndra.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат за спирането на кървенето при детето Ви. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако детето Ви развие треска, която не преминава, получи леки синини или много лесно кърви, или изглежда много бледо, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Hukyndra или други TNF-блокери.
- Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък).
- Ако Вашето дете прилага Hukyndra, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван нечест и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Hukyndra. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
- Информирайте лекаря на Вашето дете, ако детето Ви приема азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Hukyndra.
- Случаи на немеланомни форми на кожен рак са наблюдавани при пациенти, прилагащи Hukyndra.
- Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако Вашето дете страда от ХОББ или е заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вашето дете.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Hukyndra може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Други лекарства и Hukyndra

Информирайте лекаря на Вашето дете или фармацевта, ако Вашето дете приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

Вашето дете не трябва да приема Hukyndra едновременно с лекарства, които съдържат следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра;
- абатацепт.

Hukyndra може да се прилага заедно с:

- метотрексат;
- определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати);
- стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, попитайте Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Вашата дъщеря трябва да обмисли употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и предпазването от бременност да продължава поне 5 месеца след последното лечение с Hukyndra.
- Ако Вашата дъщеря е бременна, мисли, че може да е бременна или планира да има бебе, посъветвайте се с нейния лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hukyndra трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване при бременност не съществува по-висок риск за вродени дефекти, когато майката е получавала Hukyndra по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са лекувани с Hukyndra.
- Hukyndra може да се използва по време на кърмене.
- Ако Вашата дъщеря е получавала Hukyndra по време на своята бременност, бебето ѝ може да е изложено на повишен риск от развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекарите на нейното бебе и другите медицински специалисти за използването на Hukyndra по време на бременността, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Hukyndra може да повлияе в незначителна степен върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Hukyndra може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Hukyndra съдържа натрий и полисорбат 80

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0.2 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 1 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Hukyndra

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Hukyndra за всяка одобрена употреба са показани в следната таблица. Вашият лекар може да предпише Hukyndra с друго количество на активното вещество, ако Вашето дете има нужда от различна доза.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 10 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече	Първа доза 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg	Първа доза 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Болест на Крон при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече	Начална доза 80 mg, последвана от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на Вашето дете може да предпише начална доза 160 mg, последвани от 80 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Лекарят на Вашето дете може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло помалко от 40 kg	Начална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят може да предпише начална доза 80 mg, последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Увеит при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Nukyndra да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Nukyndra да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Nukyndra се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция).

Подробни указания относно това как да инжектирате Hukyndra са дадени в точка 7 „Инжектиране на Hukyndra“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hukyndra

Ако по невнимание сте инжектирали Hukyndra по-често, отколкото е предписано от Вашия лекар или фармацевт, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт и да ги информирате, че Вашето дете е използвало повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Hukyndra

Ако сте пропуснали да поставите на детето си инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Hukyndra веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на детето си в определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропускали доза.

Ако сте спрели употребата на Hukyndra

Решението да спрете да използвате Hukyndra трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Hukyndra, симптомите на заболяването на Вашето дете може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежелани реакции могат да възникнат най-малко до 4 месеца след последното инжектиране на Hukyndra.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Hukyndra:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички“, скованост
- мигрена
- притискане на нервно коренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- световъртеж
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- „сика“ синдром (включващ сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми

- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кръвене или появата на синини
- затруднено заздравяване на рани

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланом
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- удар
- двойно виждане
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен инфаркт
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробна емболия (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- разпад на мускулна тъкан
- системен лупус еритематодес (включващ възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсвания на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежка алергична реакция с шок
- множествена склероза

- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (сраствания в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата.
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло е било малко)

Някои нежелани прояви, наблюдавани с Нукундра може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Често (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишена пикочна киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечесто (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nukyndra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Nukyndra може да се съхранява при 20 °C до 25 °C за максимален период до 30 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение при 20 °C до 25 °C, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 30 дни или да се изхвърли**, дори ако е върната в хладилника.

Трябва да запишете датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа люспи или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nukyndra

- Активното вещество е адалимумаб.
- Другите съставки са натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH)

Как изглежда Hukyndra и какво съдържа опаковката

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата се предлага като стерил разтвор на 20 mg адалимумаб, разтворен в 0,2 ml разтворител. Hukyndra предварително напълнена спринцовка е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор адалимумаб.

Всяка опаковка съдържа 2 предварително напълнена(и) спринцовка(и), опакована(и) в блистер, с 2 тампона, напоени със спирт.

Притежател на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

Производители

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach,
Германия

Alvotect Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Исландия

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO —Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 52617777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Подробна информация за това лекарство, включително видео за това как да използвате предварително напълнената спринцовка, е достъпна чрез сканиране на QR кода, посочен по-долу или върху картонената опаковка, със смартфон. Същата информация се предлага и на следния URL адрес: hukyndrapatients.com

QR код, който ще бъде включен

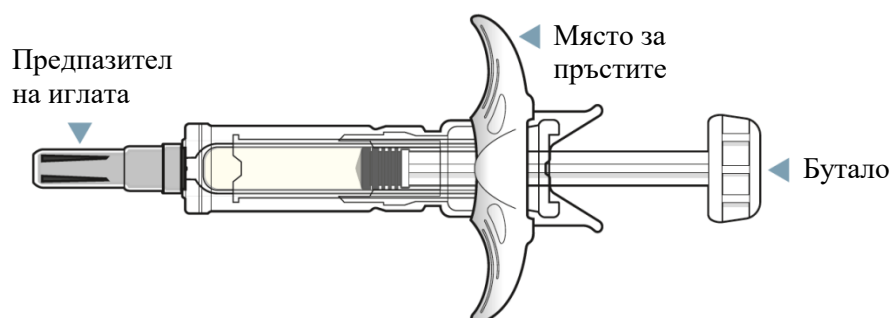
7. Указания за употреба

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

**Hukyndra (адалимумаб) предварително напълнена спринцовка
20 mg/0,2 ml инжекционен разтвор, за подкожно приложение**

Прочетете внимателно тези указания за употреба, преди да използвате Hukyndra предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба

Hukyndra предварително напълнена спринцовка



Важна информация, която трябва да знаете, преди да инжектирате с Hukyndra предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба

Важна информация:

- Само за подкожна инжекция
- **Не** използвайте спринцовката и се обадете на Вашия доставчик на здравни грижи или фармацевт, ако:
 - течността е мътна, с променен цвят или съдържа люспи или частици;
 - срокът на годност е изтекъл;
 - течността е била замразявана (дори и да е размразена) или излагана на пряка слънчева светлина;
 - предварително напълнената спринцовка е била изпускана или счупена.
- Не сваляйте предпазителя на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Съхранявайте Hukyndra на място, недостъпно за деца.
- Вижте точка 5 в листовката за това как да съхранявате Hukyndra предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

Преди инжектиране:

Вашият доставчик на здравни услуги трябва да Ви покаже как да използвате Hukyndra предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба преди да я използвате за първи път.

Хора, които са използвали спринцовки с адалимумаб:

Дори ако в миналото сте използвали други предлагани на пазара спринцовки с адалимумаб, моля, прочетете изцяло указанията, за да разберете как да използвате това устройство правилно, преди да се опитате да инжектирате.

Имате въпроси относно използването на Hukyndra предварително напълнена спринцовка?

Говорете с Вашия доставчик на здравни услуги, ако имате някакви въпроси.

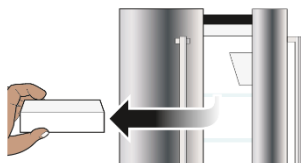
Подготовка за инжектиране с Nukyndra предварително напълнена спринцовка

СТЪПКА 1: Извадете спринцовката от хладилника и я оставете да се затопли при 20 °C - 25 °C за 15-30 минути

1.1 Извадете Nukyndra от хладилника (вж. Фигура А).

1.2 Оставете Nukyndra да се затопли при температура 20°C до 25 °C в продължение на 15 до 30 минути преди инжектиране (вж. Фигура Б).

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Nukyndra достигне 20°C до 25 °C.
- **Не** затопляйте Nukyndra по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е била замразявана (дори и да е размразена).



Фигура А



Фигура Б

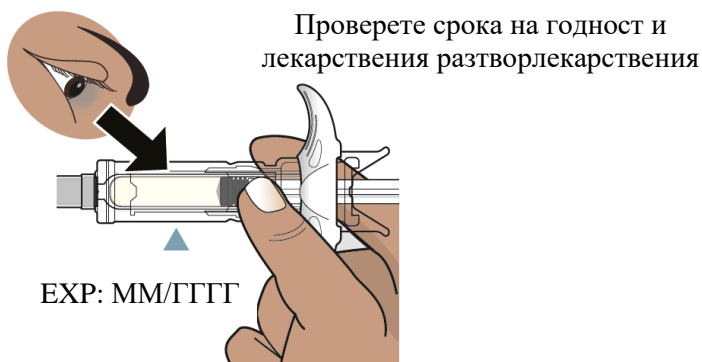
СТЪПКА 2: Проверете срока на годност и лекарствения разтворения разтвор

2.1 Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (вж. Фигура В).

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност (EXP) е изтекъл.

2.2 Проверете лекарствения разтвор лекарствения разтвор спринцовката, за да се уверите, че е бистър и безцветен (Фигура В).

- **Не** използвайте спринцовката и се обадете на Вашия доставчик на здравни услуги или фармацевт, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа люспи или частици.

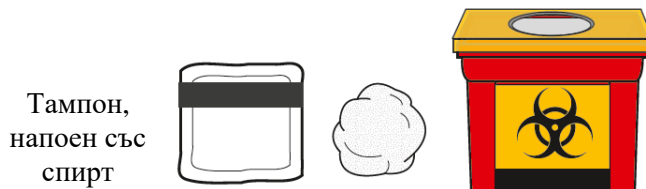


Фигура В

СТЪПКА 3: Съберете консумативите и измийте ръцете си

3.1 Оставете върху чиста и гладка повърхност (вж. Фигура Г):

- 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба и тампон, напоен със спирт
- 1 памучен тампон или марля (не са включени)
- Устойчив на пробиване контейнер за изхвърляне на остри предмети (не е включен). Вижте Стъпка 9.



Тампон,
напоен със
спирт

Фигура Г

3.2 Измийте и подсушете ръцете си (вж. Фигура Д).



Фигура Д

Инжектиране с Nukyndra предварително напълнена спринцовка

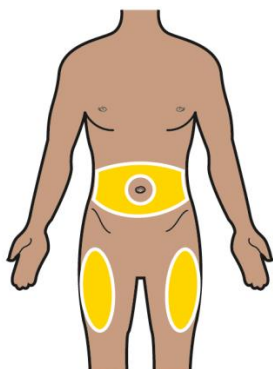
СТЪПКА 4: Изберете и почистете мястото на инжектиране

4.1 Изберете място на инжектиране (вж. Фигура Е):

- На предната повърхност на бедрото или
- На корема най-малко на 5 см разстояние от пъпа.
- Различно от последното Ви място на инжектиране (най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране).

4.2 Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона, напоен със спирт.

- Не инжектирайте през дрехите.
- Не инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориаатични плаки.



Фигура Е



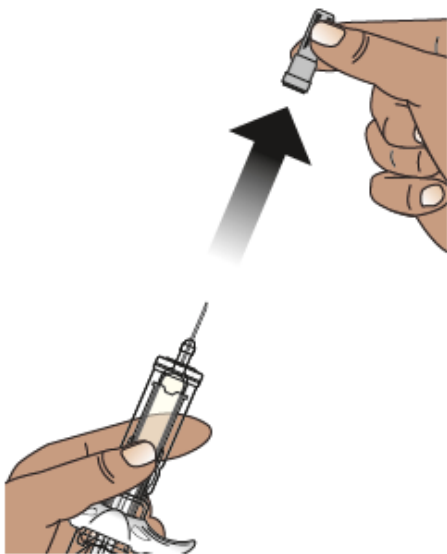
Фигура Ж

СТЪПКА 5: Свалете предпазителя на иглата

5.1 Хванете предварително напълнената спринцовка с едната ръка (вж. Фигура 3).

5.2 С другата ръка внимателно издърпайте без да огъвате предпазителя на иглата (вж. Фигура 3).

- Изхвърлете предпазителя на иглата.
- Не го поставяйте отново.
- Не докосвайте иглата с пръсти и не позволявайте иглата да се докосне до нищо.
- Дръжте предварително напълнената спринцовка с иглата нагоре. Може да видите въздух в предварително напълнената спринцовка. Бавно натиснете буталото, за да изкарате въздуха от иглата.
- Възможно е да видите капка течност в края на иглата. Това е нормално.



Фигура 3

СТЪПКА 6: Дръжте спринцовката и захванете кожата

6.1 Дръжте тялото на предварително напълнената спринцовка в едната ръка между палеца и показалеца, както се държи молив (вж. Фигура И). Никога не изтегляйте буталото.

6.2 Леко захванете областта на почистената кожа на мястото на инжектиране (корема или бедрото) с другата си ръка (вж. Фигура Й). Дръжте кожата здраво.



Фигура И



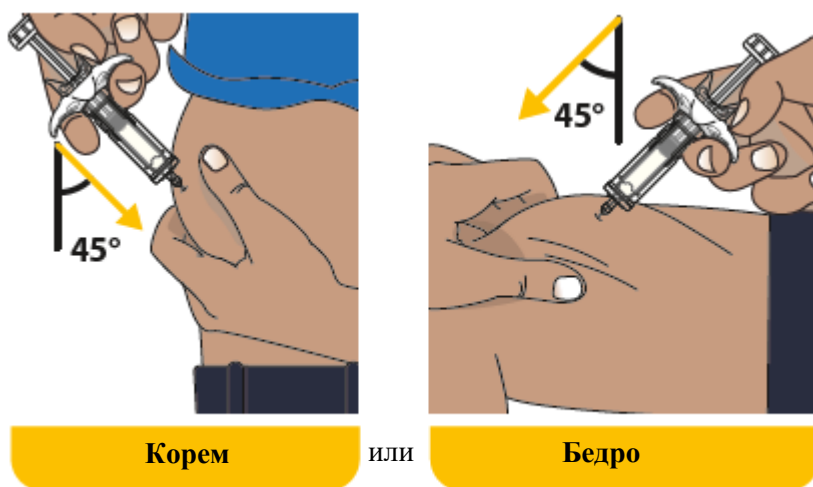
Фигура Й

СТЪПКА 7: Инжектирайте лекарството

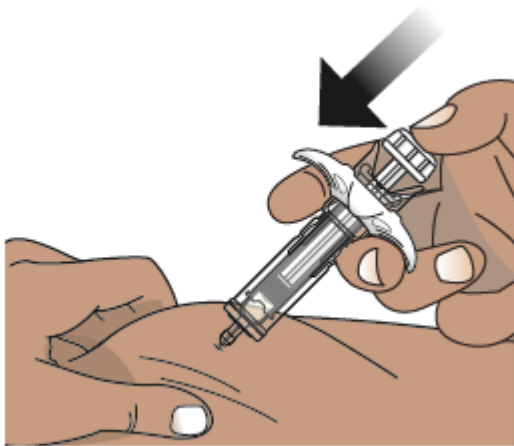
7.1 Вкарайте иглата в захванатата кожа под ъгъл от около 45 градуса с бързо движение, подобно на хвърляне на стреличка (вж. Фигура К).

- След като иглата е вътре, отпуснете кожата.

7.2 Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и предварително напълнената спринцовка се изпразни (вж. Фигура Л).



Фигура К



Фигура Л

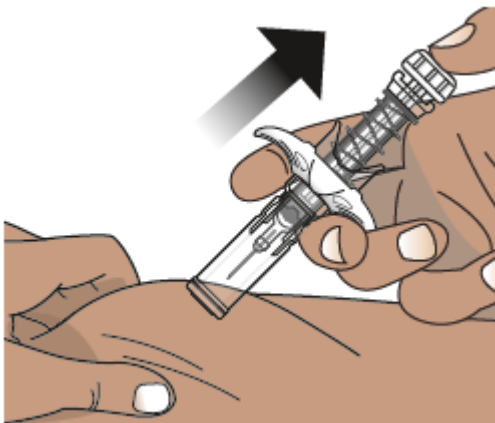
СТЪПКА 8: Оставете предварително напълнената спринцовка да изтегли иглата от кожата

8.1 Бавно повдигнете пръста си от буталото. Буталото ще се придвижи нагоре с пръста Ви и ще изтегли иглата от мястото на инжектиране в предпазителя на иглата (вж. Фигура М).

- Иглата няма да се изтегли, докато не бъде инжектирана цялата течност. Ако мислите, че не сте приложили цялата доза, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Нормално е да видите пружина около буталото, след като иглата е изтеглена.

8.2 След като инжектирането е приключило, поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтърквайте.
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално.



Фигура М

Изхвърляне на Nukyntra предварително напълнена спринцовка

СТЪПКА 9: Изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за остри предмети

9.1 Поставете използваните игли, спринцовки и остри предмети в контейнер за остри предмети веднага след употреба (вж. Фигура Н).

- **Не** изхвърляйте разхлабени игли и спринцовки в битовите отпадъци

9.2 Предпазителят на иглата, тампонът, напоен със спирт, памучният тампон или марлята, както и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.



Фигура Н

Допълнителна информация за изхвърляне

- Ако нямате контейнер за изхвърляне на остри предмети, можете да използвате домакински контейнер, който е:
 - от здрава пластмаса,
 - може да бъде затворен с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, през който не могат да проникнат остри предмети,
 - изправен и стабилен по време на употреба,
 - устойчив на течове и
 - правилно етикетирани, за да предупреждава за опасни отпадъци в контейнера.

Когато контейнерът Ви за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, ще трябва да следвате местните указания за правилния начин за изхвърлянето на Вашия контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Не изхвърляйте използвания контейнер за остри предмети в битовите отпадъци. **Не** рециклирайте използвания контейнер за остри предмети.

Ако имате някакви въпроси, свържете се с Вашия доставчик на здравни услуги за помощ.

Листовка: Информация за пациента

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимумаб (adalimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате Hukyndra и по време на лечението с Hukyndra. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента у себе си по време на Вашето лечение и 4 месеца след последната Ви инжекция с Hukyndra.**
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Hukyndra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hukyndra
3. Как да използвате Hukyndra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hukyndra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Hukyndra и за какво се използва

Hukyndra съдържа активното вещество адалимумаб.

Hukyndra се използва за лечение на:

- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Плакатен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Crohn
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Hukyndra, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Hukyndra намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hukyndra се използва за лечение на умерен до тежък ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Hukyndra може да се използва и за лечение на тежък, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Hukyndra може да забави увреждането на ставите, причинено от възпалителното заболяване, и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Hukyndra трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hukyndra се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти от 2 годишна възраст. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Вашият лекар ще реши дали Hukyndra трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.

Hukyndra се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит при пациенти от 6 годишна възраст. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

Hukyndra се използва за лечение на тежък анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено е свързано с псориазис.

Hukyndra се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Hukyndra може да забави увреждането на ставите, причинено от заболяването и може да им помогне да се движат по-свободно. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люещи се, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, като води до чупливост, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Hukyndra се използва за лечение на

- умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни и
- тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапиите или не са действали много добре, или не са подходящи.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Hukyndra се използва за лечение на

- умерен до тежък гноен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гноен хидраденит при юноши на възраст от 12 до 17 години

Hukyndra може да намали броя на възлите и абсцесите, причинени от заболяването, и болката, която често се свързва със заболяването. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Болест на Crohn

Болестта на Crohn е възпалително заболяване на храносмилателния тракт.

Hukyndra се използва за лечение на

- умерена до тежка болест на Crohn при възрастни и
- умерена до тежка болест на Crohn при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Hukyndra се използва за лечение на

- умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Nukyndra.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Nukyndra се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца с хроничен неинфекциозен увеит на възраст над 2 години, с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Nukyndra действа, като намалява това възпаление.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Nukyndra.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nukyndra

Не използвайте Nukyndra

- Ако сте алергични към адалимумаб или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако имате активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекции, например висока температура, рани, чувство на умора, дентални проблеми.
- Ако имате умерена или тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Nukyndra.

Алергични реакции

- Ако получите алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, хрипове, замаяност, подуване или обрив, не инжектирайте повече Nukyndra и се свържете с Вашия лекар веднага, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително дълготрайна инфекция или инфекция в една част на тялото (например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете Nukyndra. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- Може да получите инфекции по-лесно, докато получавате лечение с Nukyndra. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
 - туберкулоза
 - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
 - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да кажете на Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате Nukyndra за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.
- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Ако сте на възраст над 65 години, може да има по-голяма вероятност да получите инфекции, докато приемате Nukyndra. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание на признаците на инфекция, докато се лекувате с Nukyndra. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Nukyndra.
- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Nukyndra. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да бъдат записани във Вашата **напомняща карта на пациента**.
- По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
- Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Кажете на Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (ХБВ), ако имате активен HBV или ако мислите, че може да сте изложени на риск от получаване на ХБВ.
- Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (ХБВ). При хора, които носят HBV, адалимумаб може да причини активиране на вируса отново.
- В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Операция или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че вземате Nukyndra. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Nukyndra.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга изолиращия слой около нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате или да продължите да получавате Nukyndra. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката, изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Някои ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават, докато приемате Nukyndra.
- Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
- Препоръчва се на децата, ако е възможно, да бъдат направени всички планирани ваксинации за тяхната възраст, преди да започнат лечение с Nukyndra.
- Ако сте приемали Nukyndra, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Nukyndra, която сте

получили по време на бременността. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Hukyndra по време на бременността Ви, за да могат да решат кога Вашето бебе трябва да получи каквато и да било ваксина.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте лекувани с Hukyndra, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно наблюдавано от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате Hukyndra.

Повишена температура, синини, кървене или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат за спирането на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не преминава, получите леки синини или много лесно кървите или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни пациенти, приемащи адалимумаб или други TNF блокери.
- Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са имали заболяването от дълго време, може да имат по-висок от средния риск от лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък).
- Ако приемате Hukyndra, рискът от лимфом, левкемия или други видове рак може да се увеличи. В редки случаи се наблюдава нечест и тежък тип лимфом при пациенти, приемащи адалимумаб. Някои от тези пациенти са лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
- Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин с Hukyndra.
- Наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи адалимумаб.
- Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- Има случаи на рак, различен от лимфом, при пациенти с специфичен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунно заболяване

- В редки случаи лечението с Hukyndra може да доведе до лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашия лекар, ако се появят симптоми като упорит необясним обрив, висока температура, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: ако е възможно, на децата трябва да бъдат направени всички ваксинации, преди да се използва Hukyndra.

Други лекарства и Hukyndra

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не трябва да приемате Hukyndra с лекарства, съдържащи следните активни вещества поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Hukyndra може да се взема заедно с:

- метотрексат
- определени модифициращи заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващо лекарство, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на бременност и да продължат употребата ѝ поне 5 месеца след последното лечение с Hukyndra.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hukyndra трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.
- Според проучване при бременност, няма по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременност в сравнение с майки със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Hukyndra може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Hukyndra по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Hukyndra по време на бременността Ви, преди бебето да получи каквато и да било ваксина. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Hukyndra може да повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на колело и работа с машини. След приложението на Hukyndra може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Hukyndra съдържа натрий и полисорбат 80.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,4 ml, т. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 1 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Hukyndra

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Hukyndra за всяка одобрена употреба са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Hukyndra с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по

		<p>време на лечението с Nukyndra. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Nukyndra може да се прилага и самостоятелно.</p> <p>Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Nukyndra, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате Nukyndra 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.</p>
--	--	---

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло от 10 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Плакатен псориазис		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече	Първа доза 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg	Първа доза 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Гноен хидраденит

Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши на възраст от 12 до 17 години, с тегло 30 kg или повече	Начална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Hukyndra 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Crohn		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Начална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Начална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg две седмици по-късно.	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.

	След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	
--	---	--

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg	Начална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg (една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече	Начална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Hukyndra. Hukyndra може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло под 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Hukyndra да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит от 2-годишна възраст с тегло най-малко 30 kg	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица.

		Препоръчва се Hukyndra да се прилага в комбинация с метотрексат.
--	--	--

Начин на приложение и път на въвеждане

Hukyndra се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция).

Подробни указания относно това как да инжектирате Hukyndra са дадени в точка 7, „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hukyndra

Ако случайно инжектирате Hukyndra по-често от указаното от Вашия лекар или фармацевт, обадете се на Вашия лекар или фармацевт и кажете, че сте приели повече. Винаги носете със себе си външната картонена опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Hukyndra

Ако забравите да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Hukyndra веднага щом се сетите. След това вземете следващата си доза, както бихте я взели в първоначално планирания ден, ако не бяхте забравили дадена доза.

Ако сте спрели употребата на Hukyndra

Решението да спрете да използвате Hukyndra трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето странични ефекти са леки до умерени. Някои обаче може да са сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Hukyndra.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с адалимумаб:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, подуване, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- компресия на нервно коренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- “сика синдром“ (включващо сухота в очите и сухота в устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис

- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кръвене или появата на синини
- нарушено заздравяване на рани

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланом
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- инсулт
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробна емболия (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- разпад на мускулна тъкан системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсвания на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежка алергична реакция с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)

- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (сраствания в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- сарком на Капоши, рядко раково заболяване, свързано с инфекция с човешки херпес вирус 8. Саркомът на Капоши най-често се появява като лилави лезии по кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло е било малко)

Някои странични ефекти, наблюдавани при адалимумаб, може да нямат симптоми и могат да бъдат открити само чрез кръвни изследвания. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишени чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишена пикочна киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nukyndra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP” и „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Nukyndra може да се съхранява при 20 °C до 25 °C за максимален период до 30 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение при 20 °C до 25 °C, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 30 дни или да се изхвърли**, дори ако е върната в хладилника.

Трябва да запишете датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа люспи или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nukyndra

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на рН), натриев хидроксид (за корекция на рН)

Как изглежда Nukyndra и какво съдържа опаковката

Nukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата се предлага като стерил разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,4 ml разтворител. Nukyndra предварително напълнена спринцовка е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб.

Всяка опаковка съдържа 1, 2 или 6 предварително напълнена(и) спринцовка(и), опакована(и) в блистер, с 1, 2 или 6 тампон(и), напоени със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Nukyndra може да се предлага като предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

Производители

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach,
Германия

Alvotek Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Исландия

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Polska

STADA Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Подробна и актуализирана информация за този лекарствен продукт, включително видео за това как да използвате предварително напълнената спринцовка, е достъпна чрез сканиране на QR кода, посочен по-долу или върху картонената опаковка, със смартфон. Същата информация се предлага и на следния URL адрес: hukyndrapatients.com
QR код, който ще бъде включен

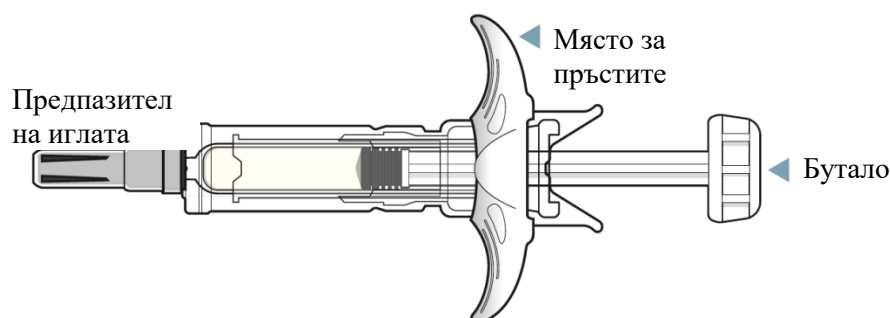
7. Указания за употреба

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

**Hukyndra (адалимумаб) предварително напълнена спринцовка
40 mg/0,4 ml инжекционен разтвор, за подкожно приложение**

Прочетете внимателно тези указания за употреба, преди да използвате Hukyndra предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба

Hukyndra предварително напълнена спринцовка



Важна информация, която трябва да знаете, преди да инжектирате Hukyndra предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба

Важна информация:

- Само за подкожна инжекция
- **Не** използвайте спринцовката и се обадете на Вашия доставчик на здравни грижи или фармацевт, ако:
 - течността е мътна, с променен цвят или съдържа люспи или частици;
 - срокът на годност е изтекъл;
 - течността е била замразявана (дори и да е размразена) или излагана на пряка слънчева светлина;
- предварително напълнената спринцовка е била изпускана или счупена.
- Не сваляйте предпазителя на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Съхранявайте Hukyndra на място, недостъпно за деца.
- Вижте точка 5 в листовката за това как да съхранявате Hukyndra предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

Преди инжектиране:

Вашият доставчик на здравни грижи трябва да Ви покаже как да използвате Hukyndra предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с, преди да я използвате за първи път.

Хора, които са използвали спринцовки с адалимумаб:

Дори ако в миналото сте използвали други предлагани на пазара спринцовки с адалимумаб, моля, прочетете изцяло указанията, за да разберете как да използвате това устройство правилно, преди да се опитате да инжектирате.

Имате въпроси относно използването на Hukyndra предварително напълнена спринцовка?

Говорете с Вашия доставчик на здравни услуги, ако имате някакви въпроси.

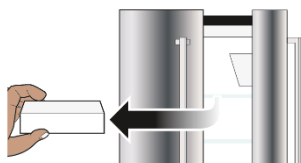
Подготовка за инжектиране с Nukyndra предварително напълнена спринцовка

СТЪПКА 1: Извадете спринцовката от хладилника и я оставете да се затопли до 20 °C до 25 °C за 15-30 минути

1.1 Извадете Nukyndra от хладилника (вж. Фигура А).

1.2 Оставете Nukyndra да се затопли при температура 20°C до 25 °C в продължение на 15 до 30 минути преди инжектиране (вж. Фигура Б).

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Nukyndra достигне 20°C до 25 °C
- **Не** затопляйте Nukyndra по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е била замразявана (дори и да е размразена)



Фигура А



Фигура Б

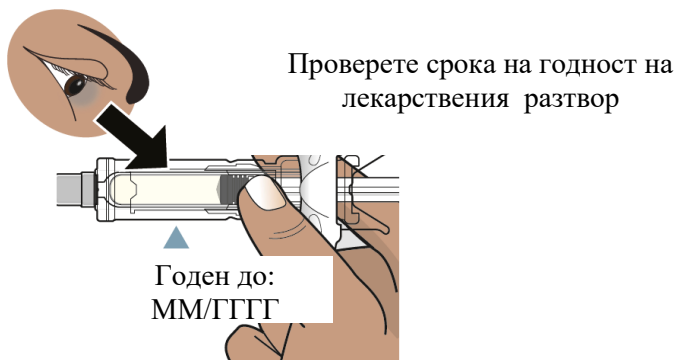
СТЪПКА 2: Проверете срока на годност и лекарствения разтвор

2.1 Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (вж. Фигура В).

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

2.2 Проверете лекарствения разтвор в спринцовката, за да се уверите, че е бистро и безцветно (Фигура В).

- **Не** използвайте спринцовката и се обадете на Вашия доставчик на здравни услуги или фармацевт, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа люспи или частици.

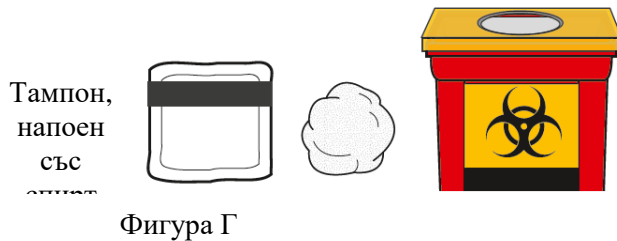


Фигура В

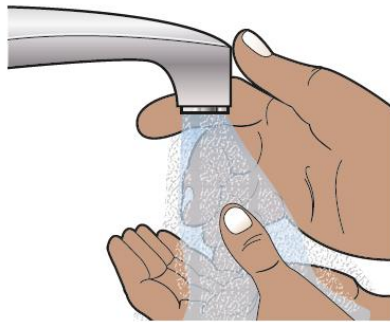
СТЪПКА 3: Съберете консумативите и измийте ръцете си

3.1 Поставете върху чиста и гладка повърхност (вж. Фигура Г):

- 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба и тампон, напоен със спирт
- 1 памучен тампон или марля (не са включени)
- Устойчив на пробиване контейнер за изхвърляне на остри предмети (не е включен). Вж. Стъпка 9.



3.2 Измийте и подсушете ръцете си (вж. Фигура Д).



Фигура Д

Инжектиране с Nukyndra предварително напълнена спринцовка

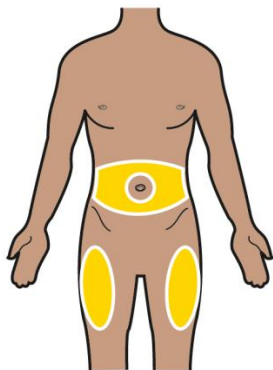
СТЪПКА 4: Изберете и почистете мястото на инжектиране

4.1 Изберете място на инжектиране (вж. Фигура Е):

- На предната повърхност на бедрото или
- На корема най-малко на 5 см разстояние от пъпа.
- Различно от последното Ви място на инжектиране (най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране).

4.2 Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона, напоен със спирт.

- Не инжектирайте през дрехите.
- Не инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориаични плаки.



Фигура Е



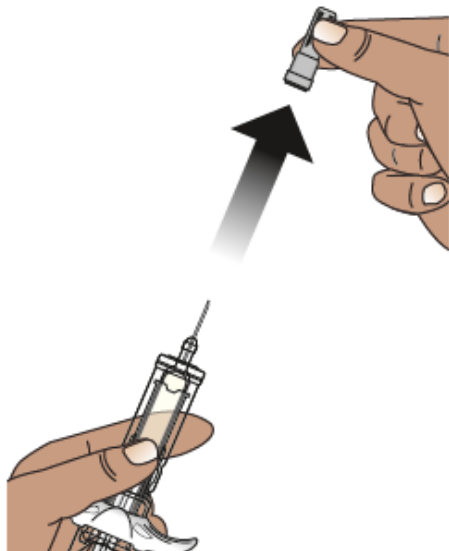
Фигура Ж

СТЪПКА 5: Свалете предпазителя на иглата

5.1 Хванете предварително напълнената спринцовка с едната ръка (вж. Фигура 3).

5.2 С другата ръка внимателно издърпайте без да огъвате предпазителя на иглата (вж. Фигура 3).

- Изхвърлете предпазителя на иглата.
- Не го поставяйте отново.
- Не докосвайте иглата с пръсти и не позволявайте иглата да се докосне до нищо.
- Дръжте предварително напълнената спринцовка с иглата нагоре. Може да видите въздух в предварително напълнената спринцовка. Бавно натиснете буталото, за да изкарате въздуха от иглата.
- Възможно е да видите капка течност в края на иглата. Това е нормално.



Фигура 3

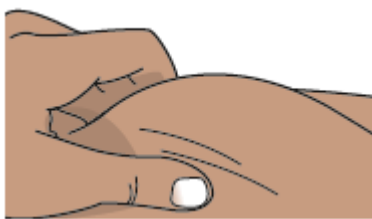
СТЪПКА 6: Дръжте спринцовката и захванете кожата

6.1 Дръжте тялото на предварително напълнената спринцовка в едната ръка между палеца и показалеца, както се държи молив (вж. Фигура И). Никога не изтегляйте буталото назад.

6.2 Леко захванете областта на почистената кожа на мястото на инжектиране (корема или бедрото) с другата си ръка (вж. Фигура Й). Дръжте кожата здраво.



Фигура И



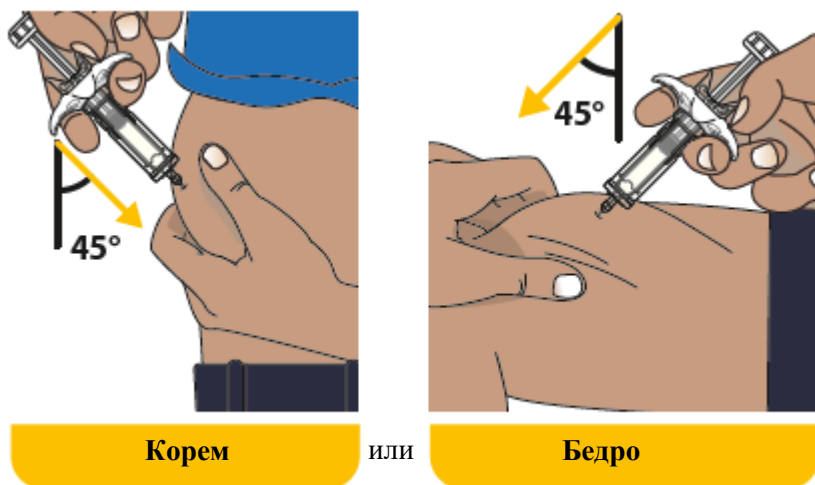
Фигура Й

СТЪПКА 7: Инжектирайте лекарството

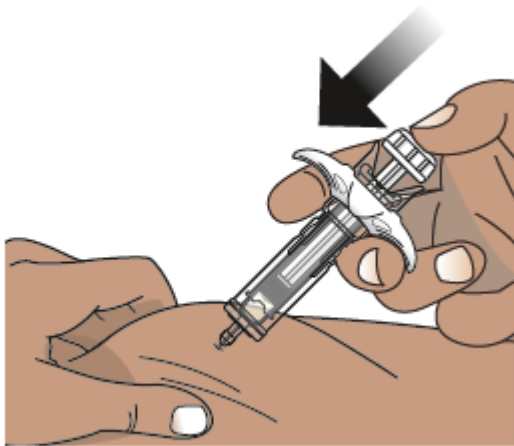
7.1 Въведете иглата в захванатата кожа под ъгъл от около 45 градуса с бързо движение, подобно на хвърляне на стреличка (вж. Фигура К).

- След като иглата е вътре, отпуснете кожата.

7.2 Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и предварително напълнената спринцовка се изпразни (вж. Фигура Л).



Фигура К



Фигура Л

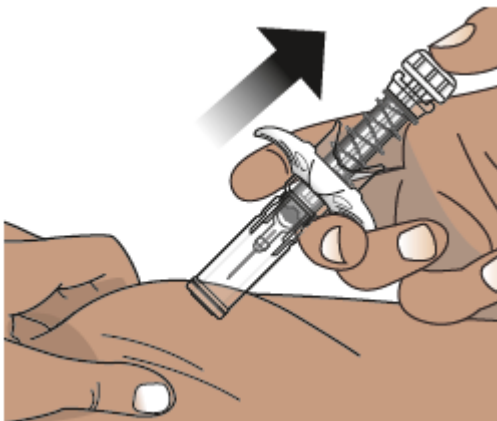
СТЪПКА 8: Оставете предварително напълнената спринцовка да изтегли иглата от кожата

8.1 Бавно повдигнете пръста си от буталото. Буталото ще се придвижи нагоре с пръста Ви и ще изтегли иглата от мястото на инжектиране в предпазителя на иглата (вж. Фигура М).

- Иглата няма да се изтегли, докато не бъде инжектирана цялата течност. Ако мислите, че не сте приложили цялата доза, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Нормално е да видите пружина около буталото, след като иглата е изтеглена.

8.2 След като инжектирането е приключило, поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтърквайте.
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално.



Фигура М

Изхвърляне на Nukyntra предварително напълнена спринцовка

СТЪПКА 9: Изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за остри предмети

9.1 Поставете използваните игли, спринцовки и остри предмети в контейнер за остри предмети веднага след употреба (вж. Фигура Н).

- **Не** изхвърляйте разхлабени игли и спринцовки в битовите отпадъци

9.2 Предпазителят на иглата, тампонът, напоен със спирт, памучният тампон или марлята, както и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.



Фигура Н

Допълнителна информация за изхвърляне

- Ако нямате контейнер за изхвърляне на остри предмети, можете да използвате домакински контейнер, който е:
- от здрава пластмаса,
- може да бъде затворен с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, през който не могат да проникнат остри предмети,
- изправен и стабилен по време на употреба,
- устойчив на течове и
- правилно етикетирани, за да предупреждава за опасни отпадъци в контейнера.

Когато контейнерът Ви за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, ще трябва да следвате местните указания за правилния начин за изхвърлянето на Вашия контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Не изхвърляйте използвания контейнер за остри предмети в битовите отпадъци. **Не** рециклирайте използвания си контейнер за остри предмети.

Ако имате някакви въпроси, свържете се с Вашия доставчик на здравни грижи за помощ.

Листовка: Информация за пациента

Hukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка адалимумаб

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате Hukyndra и по време на лечението с Hukyndra. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента у себе си по време на Вашето лечение и 4 месеца след последната Ви инжекция с Hukyndra.**
- Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Hukyndra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hukyndra
3. Как да използвате Hukyndra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hukyndra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Hukyndra и за какво се използва

Hukyndra съдържа активното вещество адалимумаб

Hukyndra се използва за лечение на:

- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Плакатен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Crohn
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Hukyndra, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Hukyndra намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hukyndra се използва за лечение на умерен до тежък ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Hukyndra може да се използва и за лечение на тежък, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Hukyndra може да забави увреждането на ставите, причинено от възпалителното заболяване, и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Hukyndra трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hukyndra се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти от 2 годишна възраст. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Вашият лекар ще реши дали Hukyndra трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.

Hukyndra се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит при пациенти от 6 годишна възраст. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

Hukyndra се използва за лечение на тежък анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено е свързано с псориазис.

Hukyndra се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Hukyndra може да забави увреждането на ставите, причинено от заболяването и може да им помогне да се движат по-свободно. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люещи се, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, като води до чупливост, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Hukyndra се използва за лечение на

- умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни и
- тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапиите не са подействали много добре или не са подходящи

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Hukyndra се използва за лечение на

- умерен до тежък гноен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гноен хидраденит при юноши на възраст от 12 до 17 години

Hukyndra може да намали броя на възлите и абсцесите, причинени от заболяването, и болката, която често се свързва със заболяването. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Болест на Crohn

Болестта на Crohn е възпалително заболяване на храносмилателния тракт.

Hukyndra се използва за лечение на

- умерена до тежка болест на Crohn при възрастни и
- умерена до тежка болест на Crohn при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Hukyndra се използва за лечение на

- умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Nukyndra.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Nukyndra се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца с хроничен неинфекциозен увеит на възраст над 2 години, с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Nukyndra действа, като намалява това възпаление.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Nukyndra.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Nukyndra

Не използвайте Nukyndra

- Ако сте алергични към адалимумаб или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако имате активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекции, например висока температура, рани, чувство на умора, дентални проблеми.
- Ако имате умерена или тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Nukyndra.

Алергични реакции

- Ако получите алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, хрипове, замаяност, подуване или обрив, не инжектирайте повече Nukyndra и се свържете с Вашия лекар веднага, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително дълготрайна инфекция или инфекция в една част на тялото (например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете Nukyndra. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- Може да получите инфекции по-лесно, докато получавате лечение с Nukyndra. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
 - туберкулоза
 - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
 - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да кажете на Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате Nukyndra за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Ако сте на възраст над 65 години, може да има по-голяма вероятност да получите инфекции, докато приемате Nukyndra. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание на признаците на инфекция, докато се лекувате с Nukyndra. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Nukyndra.
- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Nukyndra. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да бъдат записани във Вашата **напомняща карта на пациента**.
- По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
- Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Кажете на Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (ХБВ), ако имате активен HBV или ако мислите, че може да сте изложени на риск от получаване на ХБВ.
- Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (ХБВ). При хора, които носят ХБВ, адалимумаб може да причини активиране на вируса отново.
- В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Операция или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че вземате Nukyndra. Вашият лекар може да препоръча временно прекратяване на Nukyndra.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга изолиращия слой около нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате или да продължите да получавате Nukyndra. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката, изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Някои ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават, докато приемате Nukyndra.
- Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
- Препоръчва се на децата, ако е възможно, да бъдат направени всички планирани ваксинации за тяхната възраст, преди да започнат лечение с Nukyndra.
- Ако сте приемали Nukyndra, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Nukyndra, която сте получили по време на бременността. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други

медицински специалисти за Вашата употреба на Hukyndra по време на бременността Ви, за да могат да решат кога Вашето бебе трябва да получи каквато и да било ваксина.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте лекувани с Hukyndra, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно наблюдавано от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате Hukyndra.

Повишена температура, синини, кървене или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не преминава, получените леки синини или много лесно кървите или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни пациенти, приемащи адалимумаб или други TNF блокери.
- Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са имали заболяването от дълго време, може да имат по-висок от средния риск от лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък).
- Ако приемате Hukyndra, рискът от лимфом, левкемия или други видове рак може да се увеличи. В редки случаи се наблюдава нечест и тежък тип лимфом при пациенти, приемащи адалимумаб. Някои от тези пациенти са лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
- Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин с Hukyndra.
- Наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи адалимумаб.
- Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- Има случаи на рак, различен от лимфом, при пациенти с специфичен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунно заболяване

- В редки случаи лечението с Hukyndra може да доведе до лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашия лекар, ако се появят симптоми като упорит необясним обрив, висока температура, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: ако е възможно, на децата трябва да бъдат направени всички ваксинации, преди да се използва Hukyndra.

Други лекарства и Hukyndra

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не трябва да приемате Hukyndra с лекарства, съдържащи следните активни вещества поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Hukyndra може да се взема заедно с:

- метотрексат
- определени модифициращи заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксиchlorохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващо лекарство, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на бременност и да продължат употребата ѝ поне 5 месеца след последното лечение с Hukyndra.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hukyndra трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.
- Според проучване при бременност, няма по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременност в сравнение с майки със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Hukyndra може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Hukyndra по време на бременност, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Hukyndra по време на бременността Ви, преди бебето да получи каквато и да било ваксина. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Hukyndra може да повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на колело или работа с машини. След приложението на Hukyndra може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Hukyndra съдържа натрий и полисорбат 80.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,8 ml, т. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 1 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Hukyndra

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Hukyndra за всяка одобрена употреба са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Hukyndra с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Hukyndra. Ако Вашият лекар

		<p>прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Hukyndra може да се прилага и самостоятелно.</p> <p>Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Hukyndra, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате Hukyndra 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.</p>
--	--	---

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло от 10 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Плакатен псориазис		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече	Първа доза 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg	Първа доза 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки

Възрастни	Начална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши на възраст от 12 до 17 години, с тегло 30 kg или повече	Начална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Nukyndra 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Crohn		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Начална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Начална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg	Начална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg (една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече	Начална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Hukundra. Hukundra може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Hukundra да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло най-малко 30 kg	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица.

		Препоръчва се Hukyndra да се прилага в комбинация с метотрексат.
--	--	--

Начин на приложение и път на въвеждане

Hukyndra се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция).

Подробни указания относно това как да инжектирате Hukyndra са дадени в точка 7, „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hukyndra

Ако случайно инжектирате Hukyndra по-често от указаното от Вашия лекар или фармацевт, обадете се на Вашия лекар или фармацевт и кажете, че сте приели повече. Винаги носете със себе си външната картонена опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Hukyndra

Ако забравите да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Hukyndra веднага щом се сетите. След това вземете следващата си доза, както бихте я взели в първоначално планирания ден, ако не бяхте забравили дадена доза.

Ако сте спрели употребата на Hukyndra

Решението да спрете да използвате Hukyndra трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето странични ефекти са леки до умерени. Някои обаче може да са сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат най-малко до 4 месеца след последното инжектиране на Hukyndra.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с адалимумаб:

Много чести(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, подуване, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- притискане на нервно коренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- “сика синдром“ (включващо сухота в очите и сухота в устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис

- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кръвене или появата на синини
- нарушено заздравяване на рани

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланома
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- инсулт
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен инфаркт
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробна емболия (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- разпад на мускулна тъкан системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсвания на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежка алергична реакция с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)

- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (сраствания в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- сарком на Капоши, рядко раково заболяване, свързано с инфекция с човешки херпес вирус 8. Саркомът на Капоши най-често се появява като лилави лезии по кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло е било малко)

Някои странични ефекти, наблюдавани при адалимумаб, може да нямат симптоми и могат да бъдат открити само чрез кръвни изследвания. Те включват:

Много чести(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишени чернодробни ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишена пикочна киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nukyndra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Nukyndra предварително напълнена писалка за еднократна употреба може да се съхранява при 20 до 25 °C за максимален период до 30 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение при 20 °C до 25 °C, писалката **трябва да се използва в рамките на 30 дни или да се изхвърли**, дори ако е върната в хладилника.

Трябва да запишете датата, на която писалката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа люспи или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nukyndra

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на рН), натриев хидроксид (за корекция на рН)

Как изглежда Nukyndra и какво съдържа опаковката

Nukyndra 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага като 0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена инжекционна система на основата на игла (автоинжектор), съдържаща предварително напълнена спринцовка от стъкло с фиксирана игла и глава на буталото (бромобутилова гума). Писалката е ръчно, механично инжекционно устройство за еднократна употреба и изхвърляне.

Всяка опаковка съдържа 1, 2 или 6 предварително напълнена(и) писалка(и), опакована(и) в блистер, с 1, 2 или 6 тампон(а), напоени със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Hukyndra може да се предлага като предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

Производители

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Германия

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Исландия

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Тél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Тél/Tel: +32 4797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 52617777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Polska

STADA Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ} {месец ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Подробна и актуализирана информация за този лекарствен продукт, включително видео за това как да използвате предварително напълнената писалка, е достъпна чрез сканиране на QR кода, посочен по-долу или върху картонената опаковка, със смартфон. Същата информация се предлага и на следния URL адрес: hukyndrapatients.com
QR код, който ще бъде включен

7. Указания за употреба

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

**Hukyndra (адалимумаб) предварително напълнена писалка
40 mg/0,4 ml инжекционен разтвор, за подкожно приложение**

Прочетете внимателно тези указания за употреба, преди да използвате Hukyndra предварително напълнена писалка за еднократна употреба

Преди инжектиране

Вашият доставчик на здравни услуги трябва да Ви покаже как да използвате Hukyndra предварително напълнена писалка за еднократна употреба, преди да я приложите за първи път.

Ако в миналото сте използвали други предлагани на пазара писалки с адалимумаб, с тази писалка се борави различно от другите. Моля, прочетете изцяло тези указания за употреба, за да разберете как правилно да използвате Hukyndra предварително напълнена писалка преди инжектиране.

Важна информация

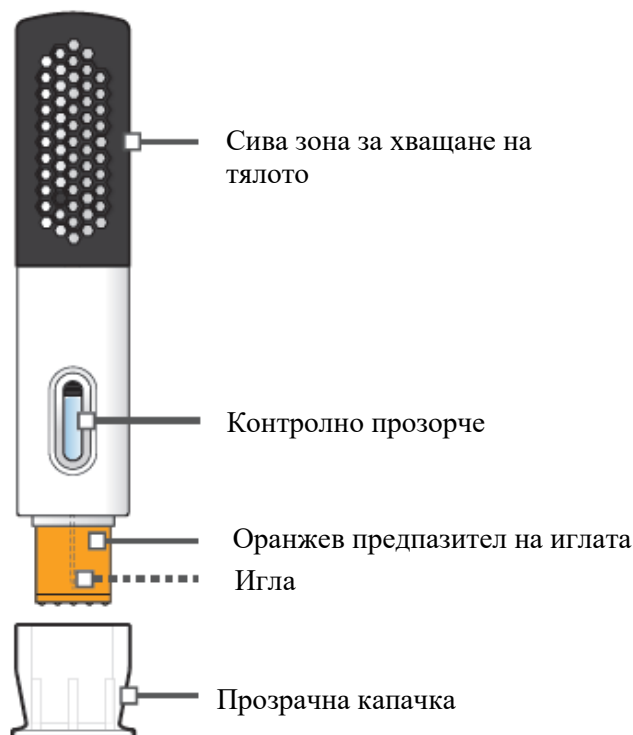
Не използвайте писалката и се обадете на Вашия доставчик на здравни грижи или фармацевт, ако

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици;
- срокът на годност е изтекъл;
- писалката е била оставена на пряка слънчева светлина;
- писалката е била изпусната или счупена.

Не сваляйте прозрачната капачка до момента непосредствено преди инжектирането. Съхранявайте Hukyndra предварително напълнена писалка за еднократна употреба на място, недостъпно за деца.

Прочетете указанията на всички страници, преди да използвате Hukyndra предварително напълнена писалка за еднократна употреба.

Нукундра предварително напълнена писалка

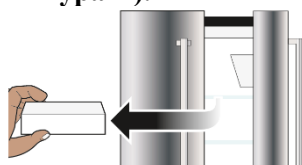


Как да съхранявам Нукундра предварително напълнена писалка за еднократна употреба?

Съхранявайте Нукундра предварително напълнена писалка за еднократна употреба в оригиналната картонена опаковка в хладилника между 2 °С и 8 °С. Ако е необходимо, например, когато пътувате, можете също да съхранявате Нукундра предварително напълнена писалка при температура от 20 °С до 25 °С за период до **30 дни**.
Вижте точка 5 в листовката за повече подробности.

СТЪПКА 1: Извадете Нукундра предварително напълнена писалка от хладилника и я оставете да се затопли при температура при 20 °С - 25 °С за 15 до 30 минути преди инжектиране

Стъпка 1а. Извадете Нукундра предварително напълнена писалка от хладилника (вж. Фигура А).



Стъпка 1б. Оставете Нукундра предварително напълнена писалка да се затопли при температура 20 °С до 25 °С за 15 до 30 минути преди инжектиране (вж. Фигура Б).



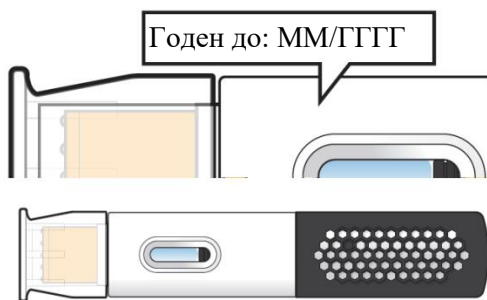
Фигура Б

- **Не** отстранявайте прозрачната капачка, докато Nukyndra предварително напълнена писалка достигне температура от 20°C до 25°C.
- **Не** затопляйте Nukyndra предварително напълнена писалка по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е била замразявана (дори и да е размразена).

СТЪПКА 2: Проверете срока на годност, съберете консумативите и измийте ръцете си

Стъпка 2а. Проверете срока на годност върху етикета на Nukyndra предварително напълнена писалка (вж. Фигура В).

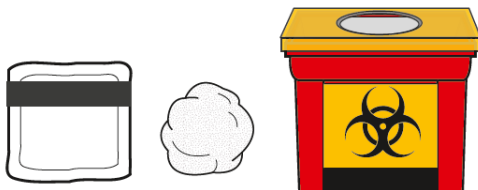
Не използвайте Nukyndra предварително напълнена писалка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.



Фигура В

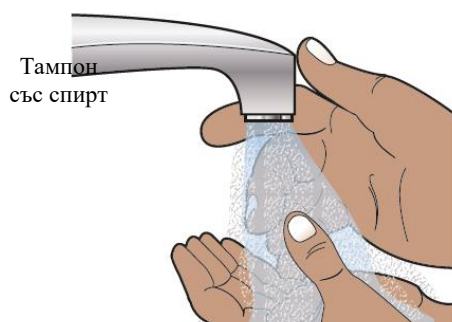
Стъпка 2б. Поставете върху чиста и гладка повърхност (вж. Фигура Г):

- 1 Nukyndra предварително напълнена писалка и тампон, напоен със спирт
- 1 памучен тампон или марля (не са включени)
- Устойчив на пробиване контейнер за изхвърляне на остри предмети (не е включен). Вижте Стъпка 9 в края на тези указания за употреба за това как да изхвърлите (унищожите) своята Nukyndra предварително напълнена писалка.



Фигура Г

Стъпка 2в. Измийте и подсушете ръцете си (вж. Фигура Д).

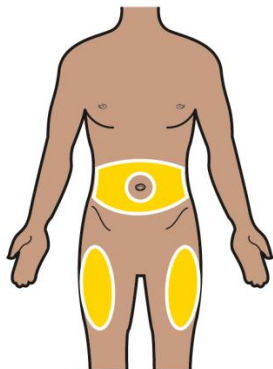


Фигура Д

СТЪПКА 3: Изберете и почистете мястото на инжектиране

Стъпка 3а. Изберете място за инжектиране (вж. Фигура Е):

- На предната повърхност на бедрото или
- На корема най-малко на 5 см разстояние от пъпа
- Най-малко на 3 см от последното място на инжектиране



Фигура Е

Стъпка 3б. Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона със спирт (вж. Фигура Ж).



Фигура Ж

Не инжектирайте през дрехите

Не инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориазични плаки.

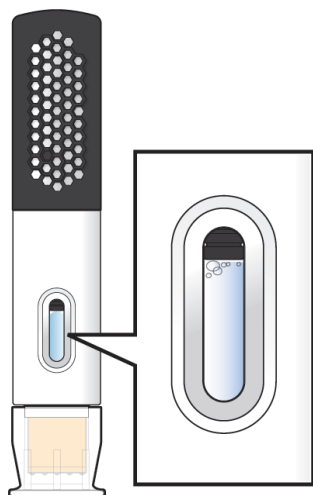
СТЪПКА 4: Проверете лекарството в контролното прозорче

Стъпка 4а. Дръжте предварително напълнената писалка с Nukyndra със сивата зона на хващане на тялото, насочена нагоре. Проверете контролното прозорче (вж. Фигура 3).

- Нормално е в прозорчето да има 1 или повече мехурчета.
- Уверете се, че течността е бистра и безцветна.

Не използвайте Nukyndra предварително напълнена писалка, ако течността е мътна или съдържа частички.

Не използвайте Nukyndra предварително напълнена писалка, ако е била изпускана или счупена.



Фигура 3

Не използвайте предварително напълнената писалка с Nukyndra, ако течността е мътна или съдържа частички.

Не използвайте предварително напълнената писалка с Nukyndra, ако е била изпускана или счупена.

СТЪПКА 5: Свалете прозрачната капачка

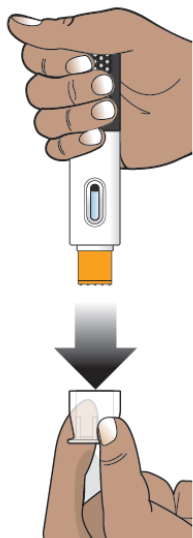
Стъпка 5а. Издърпайте прозрачната капачка (вж. Фигура И).

Нормално е да видите няколко капки течност да изтичат от иглата.

Стъпка 5б. Изхвърлете прозрачната капачка.

Не поставяйте прозрачната капачка отново върху писалката. Това може да повреди иглата. Писалката е готова за употреба след сваляне на прозрачната капачка.

Стъпка 5в. Завъртете Nukyndra предварително напълнена писалка така, че оранжевият предпазител на иглата да сочи към мястото на инжектиране.



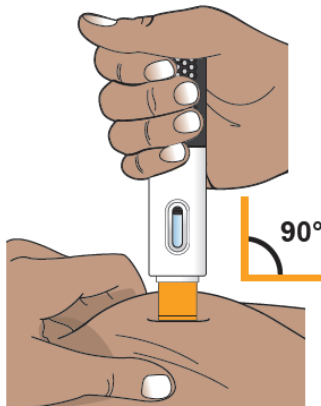
Фигура И

СТЪПКА 6: Захванете кожата и поставете Nukyndra предварително напълнена писалка над мястото на инжектиране

Стъпка 6а. Стиснете кожата на мястото на инжектиране, за да повдигнете участъка и я задръжте здраво.

Стъпка 6б. Поставете оранжевия предпазител на иглата под прав ъгъл (90°) спрямо мястото на инжектиране (вж. Фигура Й).

Дръжте писалката така, че да можете да виждате контролното прозорче.



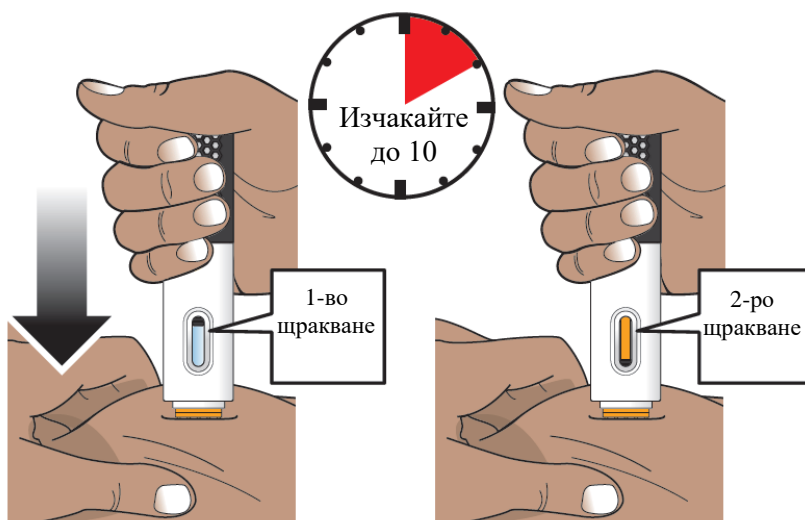
Фигура Й

СТЪПКА 7: Поставете инжекцията

Стъпка 7а. Натиснете и продължете да притискате писалката надолу към мястото на инжектиране (вж. Фигура К).

- Първото „щракване“ ще сигнализира за началото на инжектирането (вж. Фигура К). След първото „щракване“ може да минат до 10 секунди до приключването.
- Продължете да притискате писалката надолу към мястото на инжектиране.
- Инжектирането е приключило, когато оранжевият индикатор престане да се движи и може да чуете второ „щракване“ (вж. Фигура Л).

Не повдигайте и не спирайте натиска върху мястото на инжектиране, докато се уверите, че инжекцията е завършена.



Фигура К

Фигура Л

СТЪПКА 8: Извадете с Nukyndra предварително напълнена писалка с внимателно от кожата

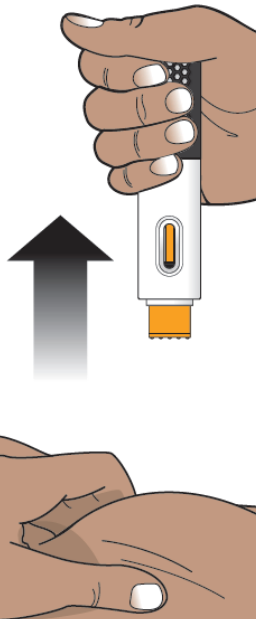
Стъпка 8а. Когато инжектирането приключи, бавно изтеглете Nukyndra предварително напълнена писалка от кожата. Оранжевият предпазител на иглата ще покрие върха ѝ (вж. Фигура М).

Ако на мястото на инжектиране има повече от няколко капки течност, свържете се с Вашия доставчик на здравни грижи за помощ.

Стъпка 8б. След като инжектирането е приключило, поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

Не разтърквайте.

Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално.



Фигура М

СТЪПКА 9: Как да изхвърля използваната предварително напълнена писалка с Nukyndra?

Стъпка 9а. Поставете използваните писалки, спринцовки и остри предмети в контейнер за остри предмети веднага след употреба (вж. Фигура Н).

Не изхвърляйте писалката в битовите отпадъци.

Стъпка 9б. Прозрачната капачка, тампонът, напоен със спирт, памучният тампон или марлята, както и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Ако нямате контейнер за изхвърляне на остри предмети, можете да използвате домакински контейнер, който е:

- от здрава пластмаса,
- може да бъде затворен с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, през който не могат да проникнат остри предмети,
- изправен и стабилен по време на употреба,
- устойчив на течове и
- правилно етикетирани, за да предупреждава за опасни отпадъци в контейнера.

Когато контейнерът Ви за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, ще трябва да следвате местните насоки за правилния начин за освобождаване на Вашия контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Не изхвърляйте използвания контейнер за остри предмети в битовите си отпадъци.

Не рециклирайте използвания си контейнер за остри предмети.



Фигура Н

Листовка: Информация за пациента

Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимумаб

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате Hukyndra и по време на лечението с Hukyndra. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента у себе си по време на Вашето лечение и 4 месеца след последната Ви инжекция с Hukyndra.**
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го претостъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Hukyndra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hukyndra
3. Как да използвате Hukyndra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hukyndra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Hukyndra и за какво се използва

Hukyndra съдържа активното вещество адалимумаб

Hukyndra се използва за лечение на:

- Ревматоиден артрит
- Плакатен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Crohn
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Hukyndra, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Hukyndra намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hukyndra се използва за лечение на умерен до тежък ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Hukyndra може да се използва и за лечение на тежък, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Hukyndra може да забави увреждането на ставите, причинено от възпалителното заболяване, и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Hukyndra трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушени, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Hukyndra се използва за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Hukyndra се използва за лечение на

- умерен до тежък гноен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гноен хидраденит при юноши на възраст от 12 до 17 години.

Hukyndra може да намали броя на възлите и абсцесите, причинени от заболяването, и болката, която често се свързва със заболяването. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Болест на Crohn

Болестта на Crohn е възпалително заболяване на храносмилателния тракт.

Hukyndra се използва за лечение на

- умерена до тежка болест на Crohn при възрастни и
- умерена до тежка болест на Crohn при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Hukyndra се използва за лечение на

- умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Hukyndra се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца с хроничен неинфекциозен увеит на възраст над 2 години, с възпаление, засягащо предната част на окото.

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Hukyndra действа, като намалява това възпаление. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hukyndra

Не използвайте Hukyndra

- Ако сте алергични към адалимумаб или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако имате активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекции, например висока температура, рани, чувство на умора, дентални проблеми.
- Ако имате умерена или тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Hukyndra.

Алергични реакции

- Ако получите алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, хрипове, замаяност, подуване или обрив, не инжектирайте повече Hukyndra и се свържете с Вашия лекар веднага, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително дълготрайна инфекция или инфекция в една част на тялото (например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете Hukyndra. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- Може да получите инфекции по-лесно, докато получавате лечение с Hukyndra. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
 - туберкулоза
 - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
 - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате Nukyndra за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Ако сте на възраст над 65 години, може да има по-голяма вероятност да получите инфекции, докато приемате Nukyndra. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание на признаците на инфекция, докато се лекувате с Nukyndra. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Nukyndra.
 - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Nukyndra. Това ще включва щателна медицинска оценка, включително Вашата медицинска история и подходящи скринингови изследвания (например рентгенография на гръден кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да бъдат записани във Вашата **напомняща карта на пациента**.
 - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
 - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Кажете на Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (ХБВ), ако имате активен ХБВ или ако мислите, че може да сте изложени на риск от получаване на ХБВ.
 - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). При хора, които носят ХБВ, адалимумаб може да причини активиране на вируса отново.
 - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Операция или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че вземате Nukyndra. Вашият лекар може да препоръча временно прекратяване на Nukyndra.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга изолиращия слой около нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате или да продължите да получавате Nukyndra. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката, изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Някои ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават, докато приемате Nukyndra.

- Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
- Препоръчва се на децата, ако е възможно, да бъдат направени всички планирани ваксинации за тяхната възраст, преди да започнат лечение с Hukyndra.
- Ако сте приемали Hukyndra, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Hukyndra, която сте получили по време на бременността. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Hukyndra по време на бременността Ви, за да могат да решат кога Вашето бебе трябва да получи каквато и да било ваксина.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте лекувани с Hukyndra, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно наблюдавано от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате Hukyndra.

Повишена температура, синини, кървене или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат за спирането на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не преминава, получите леки синини или много лесно кървите или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни пациенти, приемащи адалимумаб или други TNF блокери.
- Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са имали заболяването от дълго време, може да имат по-висок от средния риск от лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък).
- Ако приемате Hukyndra, рискът от лимфом, левкемия или други видове рак може да се увеличи. В редки случаи се наблюдава нечест и тежък тип лимфом при пациенти, приемащи адалимумаб. Някои от тези пациенти са лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
- Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин с Hukyndra.
- Наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи адалимумаб.
- Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- Има случаи на рак, различен от лимфом, при пациенти с специфичен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунно заболяване

- В редки случаи лечението с Hukyndra може да доведе до лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашия лекар, ако се появят симптоми като упорит необясним обрив, висока температура, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: ако е възможно, на децата трябва да бъдат направени всички ваксинации, преди да се използва Hukyndra.

Други лекарства и Hukyndra

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не трябва да приемате Nukyndra с лекарства, съдържащи следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Nukyndra може да се взема заедно с:

- метотрексат
- определени модифициращи заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващо лекарство, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на бременност и да продължат употребата ѝ поне 5 месеца след последното лечение с Nukyndra.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Nukyndra трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.
- Според проучване за бременност, няма по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременност в сравнение с майки със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Nukyndra може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Nukyndra по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Nukyndra по време на бременността Ви, преди бебето да получи каквато и да било ваксина. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Nukyndra може да повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на колело или работа с машини. След приложението на Nukyndra може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Nukyndra съдържа натрий и полисорбат 80.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,8 ml, т. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 1 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Nukyndra

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Nukyndra за всяка одобрена употреба са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Nukyndra с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит

Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	40 mg през седмица	<p>При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Hukyndra. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Hukyndra може да се прилага и самостоятелно.</p> <p>Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Hukyndra, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате Hukyndra 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.</p>

Плакатен псориазис		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, което започва една седмица след първата доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от доза 80 mg (една инжекция по 80 mg) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Юноши на възраст от 12 до 17 години, с тегло 30 kg или повече	Начална доза 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Nukyndra 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
---	---	--

Болест на Crohn		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Начална доза 80 mg (една инжекция 80 mg), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (една инжекция 80 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Начална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (една инжекция 80 mg) две седмици по-късно.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

	След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg	Начална доза 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от 40 mg (една инжекция 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече	Начална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (една инжекция 80 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увейт		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, което започва една седмица след първата доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Hukyndra. Hukyndra може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Hukyndra да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Hukyndra да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Hukyndra се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция).

Подробни указания относно това как да инжектирате Hukyndra са дадени в точка 7 „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hukyndra

Ако случайно инжектирате Hukyndra по-често от указаното от Вашия лекар или фармацевт, обадете се на Вашия лекар или фармацевт и кажете, че сте приели повече. Винаги носете със себе си външната картонена опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Hukyndra

Ако забравите да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Hukyndra веднага щом се сетите. След това вземете следващата си доза, както бихте я взели в първоначално планирания ден, ако не бяхте забравили дадена доза.

Ако сте спрели употребата на Hukyndra

Решението да спрете да използвате Hukyndra трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето странични ефекти са леки до умерени. Някои обаче може да са сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Hukyndra.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с адалимумаб:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, подуване, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- притискане на нервно коренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- “сика синдром” (включващо сухота в очите и сухота в устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- затруднено заздравяване на рани

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции

- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланом
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- инсулт
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен инфаркт
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробна емболия (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- разпад на мускулна тъкан
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежка алергична реакция с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (сраствания в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- сарком на Капоши, рядко раково заболяване, свързано с инфекция с човешки херпес вирус 8. Саркомът на Капоши най-често се появява като лилави лезии по кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло е било малко)

Някои странични ефекти, наблюдавани при адалимумаб, може да нямат симптоми и могат да бъдат открити само чрез кръвни изследвания. Те включват:

Много чести(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишенациклическа киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nukyndra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Nukyndra предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба може да се съхранява при 20 до 25 °C за максимален период до 30 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение при 20 °C до 25 °C, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 30-те дни или да се изхвърли**, дори ако е върната в хладилника.

Трябва да запишете датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа люспи или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nukyndra

- Активното вещество е адалимумаб.
- Другите съставки са натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на рН), натриев хидроксид (за корекция на рН)

Как изглежда Nukyndra и какво съдържа опаковката

Nukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата се предлага като стерил разтвор на 80 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтворител. Nukyndra предварително напълнена спринцовка е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб.

Всяка опаковка съдържа 1 предварително напълнената спринцовка, опакована в блистер, с 1 тампон, напоен със спирт.

Притежател на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

Производители

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Германия

Alvotek Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Исландия

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Подробна и актуализирана информация за този лекарствен продукт, включително видео за това как да използвате предварително напълнената спринцовка, е достъпна чрез сканиране на QR кода, посочен по-долу или върху картонената опаковка, със смартфон. Същата информация се предлага и на следния URL адрес: hukyndrapatients.com
QR код, който ще бъде включен

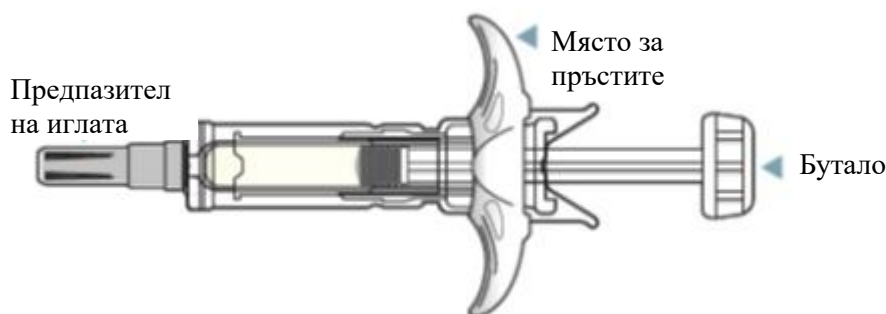
7. Указания за употреба

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Hukyndra (адалимумаб) предварително напълнена спринцовка 80 mg/0,8 ml инжекционен разтвор, за подкожно приложение

Прочетете внимателно тези указания за употреба, преди да използвате Hukyndra предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба

Hukyndra предварително напълнена спринцовка



Важна информация, която трябва да знаете, преди да инжектирате Hukyndra предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба

Важна информация:

- Само за подкожна инжекция
- **Не** използвайте спринцовката и се обадете на Вашия доставчик на здравни грижи или фармацевт, ако:
 - течността е мътна, с променен цвят или съдържа люспи или частици;
 - срокът на годност е изтекъл;
 - течността е била замразявана (дори и да е размразена) или излагана на пряка слънчева светлина;
 - предварително напълнената спринцовка е била изпускана или счупена.
- Не сваляйте предпазителя на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Съхранявайте Hukyndra на място, недостъпно за деца.
- Вижте точка 5 в листовката за това как да съхранявате Hukyndra предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба.

Преди инжектиране:

Вашият доставчик на здравни грижи трябва да Ви покаже как да използвате Hukyndra предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, преди да я приложите за първи път.

Хора, които са използвали спринцовки с адалимумаб:

Дори ако в миналото сте използвали други предлагани на пазара спринцовки с адалимумаб, моля, прочетете изцяло указанията, за да разберете как да използвате това устройство правилно, преди да се опитате да инжектирате.

Имате въпроси относно използването на Hukyndra предварително напълнена спринцовка?

Говорете с Вашия доставчик на здравни грижи, ако имате някакви въпроси.

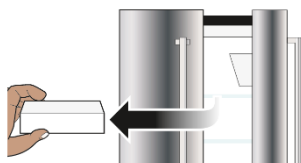
Подготовка за инжектиране на Nukyndra предварително напълнена спринцовка

СТЪПКА 1: Извадете спринцовката от хладилника и я оставете да се затопли при 20 °C до 25 °C за 15-30 минути

1.1 Извадете Nukyndra от хладилника (вж. Фигура А).

1.2 Оставете Nukyndra да се затопли при температура 20 °C до 25 °C в продължение на 15 до 30 минути преди инжектиране (вж. Фигура Б).

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Nukyndra достигне 20 °C до 25 °C.
- **Не** затопляйте Nukyndra по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е била замразявана (дори и да е размразена).



Фигура А



Фигура Б

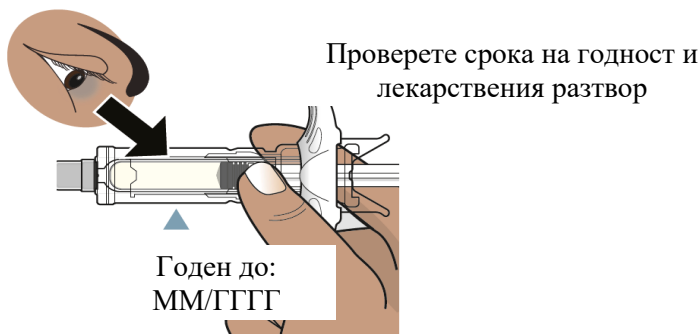
СТЪПКА 2: Проверете срока на годност и **лекарствения разтвор**

2.1 Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (вж. Фигура В).

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

2.2 Проверете лекарствения разтвор в спринцовката, за да се уверите, че е бистро и безцветно (Фигура В).

- **Не** използвайте спринцовката и се обадете на Вашия доставчик на здравни услуги или фармацевт, ако: течността е мътна, с променен цвят или съдържа люспи или частици.

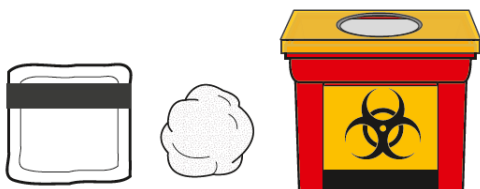


Фигура В

СТЪПКА 3: Съберете консумативите и измийте ръцете си

3.1 Поставете върху чиста и гладка повърхност (вж. Фигура Г):

- 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба и тампон със спирт
- 1 памучен тампон или марля (не са включени)
- Устойчив на пробиване контейнер за изхвърляне на остри предмети (не е включен). Вижте Стъпка 9.



Фигура Г

3.2 Измийте и подсушете ръцете си (вж. Фигура Д).



Фигура Д

Инжектиране с Nukyndra предварително напълнена спринцовка

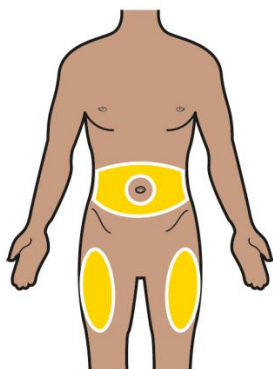
СТЪПКА 4: Изберете и почистете мястото на инжектиране

4.1 Изберете място на инжектиране (вж. Фигура Е):

- На предната повърхност на бедрото или
- На корема най-малко на 5 см разстояние от пъпа.
- Различно от последното Ви място на инжектиране (най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране).

4.2 Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона със спирт.

- Не инжектирайте през дрехите.
- Не инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориаични плаки.



Фигура Е



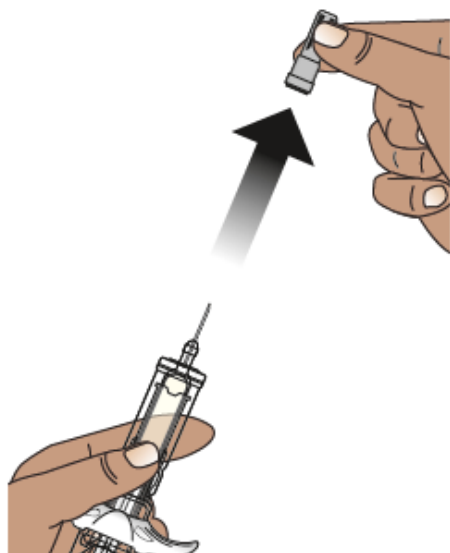
Фигура Ж

СТЪПКА 5: Свалете предпазителя на иглата

5.1 Захванете предварително напълнената спринцовка с едната ръка (вж. Фигура 3).

5.2 С другата ръка внимателно издърпайте без да огъвате предпазителя на иглата (вж. Фигура 3).

- Изхвърлете предпазителя на иглата.
- Не го поставяйте отново.
- Не докосвайте иглата с пръсти и не позволявайте иглата да се докосне до нищо.
- Дръжте предварително напълнената спринцовка с иглата нагоре. Може да видите въздух в предварително напълнената спринцовка. Бавно натиснете буталото, за да изкарате въздуха от иглата.
- Възможно е да видите капка течност в края на иглата. Това е нормално.



Фигура 3

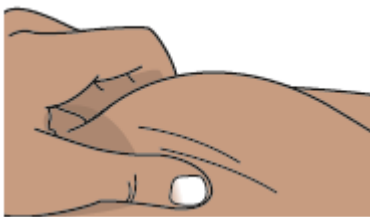
СТЪПКА 6: Дръжте спринцовката и захванете кожата

6.1 Дръжте тялото на предварително напълнената спринцовка в едната ръка между палеца и показалеца, както се държи молив (вж. Фигура И). Никога не дърпайте буталото назад.

6.2 Леко захванете областта на почистената кожа на мястото на инжектиране (корема или бедрото) с другата си ръка (вж. Фигура Й). Дръжте кожата здраво.



Фигура И



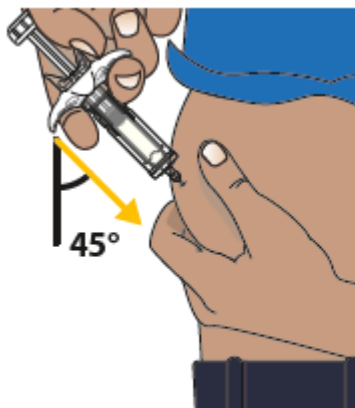
Фигура Й

СТЪПКА 7: Инжектирайте лекарството

7.1 Въведете иглата в захванатата кожа под ъгъл от около 45 градуса с бързо движение, подобно на хвърляне на стреличка (вж. Фигура К).

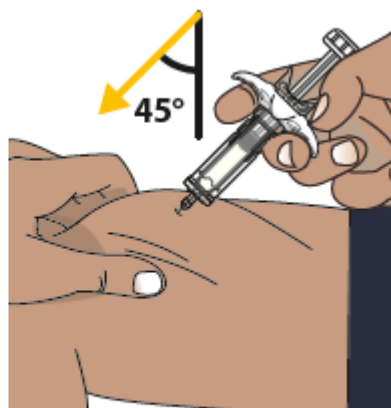
- След като иглата е вътре, отпуснете кожата.

7.2 Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и предварително напълнената спринцовка се изпразни (вж Фигура Л).



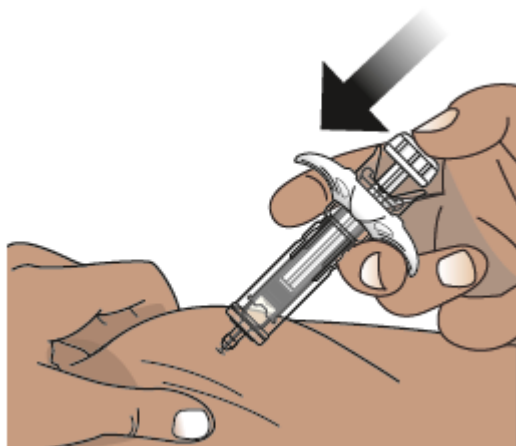
Корем

или



Бедро

Фигура К



Фигура Л

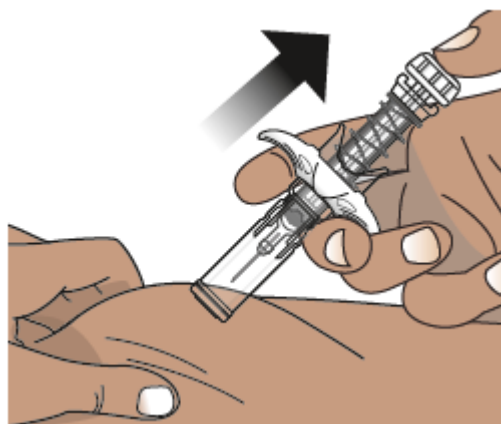
СТЪПКА 8: Оставете предварително напълнената спринцовка да изтегли иглата от кожата

8.1 Бавно повдигнете пръста си от буталото. Буталото ще се придвижи нагоре с пръста Ви и ще изтегли иглата от мястото на инжектиране в предпазителя на иглата (вж. Фигура М).

- Иглата няма да се изтегли, докато не бъде инжектирана цялата течност. Ако мислите, че не сте приложили цялата доза, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Нормално е да видите пружина около буталото, след като иглата е изтеглена.

8.2 След като инжектирането е приключило, поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтърквайте.
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално.



Фигура М

Изхвърляне на Nukyntra предварително напълнена спринцовка

СТЪПКА 9: Изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за остри предмети

9.1 Поставете използваните игли, спринцовки и остри предмети в контейнер за остри предмети веднага след употреба (вж. Фигура Н).

- **Не** изхвърляйте разхлабени игли и спринцовки в битовите отпадъци

9.2 Предпазителят на иглата, тампонът, напоен със спирт, памучният тампон или марлята, както и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.



Фигура Н

Допълнителна информация за изхвърляне

- Ако нямате контейнер за изхвърляне на остри предмети, можете да използвате домакински контейнер, който е:
 - от здрава пластмаса,
 - може да бъде затворен с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, през който не могат да проникнат остри предмети,
 - изправен и стабилен по време на употреба,
 - устойчив на течове и
 - правилно етикетирани, за да предупреждава за опасни отпадъци в контейнера.

Когато контейнерът Ви за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, ще трябва да следвате местните насоки за правилния начин за изхвърлянето на Вашия контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Не изхвърляйте използвания контейнер за остри предмети в битовите си отпадъци. **Не** рециклирайте използвания си контейнер за остри предмети.

Ако имате някакви въпроси, свържете се с Вашия доставчик на здравни грижи за помощ.

Листовка: Информация за пациента

Hukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка адалимумаб

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате Hukyndra и по време на лечението с Hukyndra. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента у себе си по време на Вашето лечение и 4 месеца след последната Ви инжекция с Hukyndra.**
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Hukyndra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hukyndra
3. Как да използвате Hukyndra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hukyndra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Hukyndra и за какво се използва

Hukyndra съдържа активното вещество адалимумаб

Hukyndra се използва за лечение на:

- Ревматоиден артрит
- Плакетен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Crohn
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Hukyndra, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания,

изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Nukyndra намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Nukyndra се използва за лечение на умерен до тежък ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Nukyndra.

Nukyndra може да се използва и за лечение на тежък, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Nukyndra може да забави увреждането на ставите, причинено от възпалителното заболяване, и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Nukyndra трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, лющещи се, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, като води до чупливост, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Nukyndra се използва за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Nukyndra се използва за лечение на

- умерен до тежък гноен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гноен хидраденит при юноши на възраст от 12 до 17 години.

Nukyndra може да намали броя на възлите и абсцесите, причинени от заболяването, и болката, която често се свързва със заболяването. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Nukyndra.

Болест на Crohn

Болестта на Crohn е възпалително заболяване на храносмилателния тракт.

Nukyndra се използва за лечение на

- умерена до тежка болест на Crohn при възрастни и
- умерена до тежка болест на Crohn при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Nukyndra.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Hukyndra се използва за лечение на

- умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Hukyndra се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца с хроничен неинфекциозен увеит на възраст над 2 години, с възпаление, засягащо предната част на окото.

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Hukyndra действа, като намалява това възпаление. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hukyndra.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hukyndra

Не използвайте Hukyndra

- Ако сте алергични към адалимумаб или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекции, например висока температура, рани, чувство на умора, дентални проблеми.
- Ако имате умерена или тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Hukyndra.

Алергични реакции

- Ако получите алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, хрипове, замаяност, подуване или обрив, не инжектирайте повече Hukyndra и се свържете с Вашия лекар веднага, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително дълготрайна инфекция или инфекция в една част на тялото (например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете Hukyndra. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- Може да получите инфекции по-лесно, докато получавате лечение с Hukyndra. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:

- туберкулоза
- инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
- тежка инфекция на кръвта (сепсис)

В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да кажете на Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате Nukyndra за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Ако сте на възраст над 65 години, може да има по-голяма вероятност да получите инфекции, докато приемате Nukyndra. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание на признаците на инфекция, докато се лекувате с Nukyndra. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза.

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Nukyndra.
 - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Nukyndra. Това ще включва щателна медицинска оценка, включително Вашата медицинска история и подходящи скринингови изследвания (например рентгенография на гръден кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да бъдат записани във Вашата **напомняща карта на пациента**.
 - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
 - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Кажете на Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (ХБВ), ако имате активен ХБВ или ако мислите, че може да сте изложени на риск от получаване на HBV.
 - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (ХБВ). При хора, които носят ХБВ, адалимумаб може да причини активиране на вируса отново.
 - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на ХБВ може да бъде животозастрашаващо.

Операция или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че вземате Nukyndra. Вашият лекар може да препоръча временно прекратяване на Nukyndra.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга изолиращия слой около нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате или да продължите да получавате Nukyndra. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката, изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Някои ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават, докато приемате Nukyndra.
 - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
 - Препоръчва се на децата, ако е възможно, да бъдат направени всички планирани ваксинации за тяхната възраст, преди да започнат лечение с Nukyndra.
 - Ако сте приемали Nukyndra, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Nukyndra, която сте получили по време на бременността. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Nukyndra по време на бременността Ви, за да могат да решат кога Вашето бебе трябва да получи каквато и да било ваксина.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте лекувани с Nukyndra, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно наблюдавано от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате Nukyndra.

Повишена температура, синини, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат за спирането на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не преминава, получите леки синини или много лесно кървите или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни пациенти, приемащи адалимумаб или други TNF блокери.
 - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са имали заболяването от дълго време, може да имат по-висок от средния риск от лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък).
 - Ако приемате Nukyndra, рискът от лимфом, левкемия или други видове рак може да се увеличи. В редки случаи се наблюдава нечест и тежък тип лимфом при пациенти, приемащи адалимумаб. Някои от тези пациенти са лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
 - Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин с Nukyndra.
 - Наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи адалимумаб.
 - Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- Има случаи на рак, различен от лимфом, при пациенти с специфичен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг

TNF блокер. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунно заболяване

- В редки случаи лечението с Hukyndra може да доведе до лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашия лекар, ако се появят симптоми като упорит необясним обрив, висока температура, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: ако е възможно, на децата трябва да бъдат направени всички ваксинации, преди да се използва Hukyndra.

Други лекарства и Hukyndra

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не трябва да приемате Hukyndra с лекарства, съдържащи следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Hukyndra може да се взема заедно с:

- метотрексат
- определени модифициращи заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващо лекарство, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на бременност и да продължат употребата ѝ поне 5 месеца след последното лечение с Hukyndra.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hukyndra трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.
- Според проучване за бременност, няма по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременност в сравнение с майки със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Hukyndra може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Hukyndra по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Hukyndra по време на бременността Ви, преди бебето да получи каквато и да било ваксина. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Hukyndra може да повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на колело или работа с машини. След приложението на Hukyndra може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Hukyndra съдържа натрий и полисорбат 80.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,8 ml, т. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 1 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии

3. Как да използвате Nukyndra

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Nukyndra за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Nukyndra с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	40 mg през седмица	<p>При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Nukyndra. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Nukyndra може да се прилага и самостоятелно.</p> <p>Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Nukyndra, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате Nukyndra 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.</p>

Плакатен псориазис		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, което започва една седмица след първата доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от доза 80 mg (една инжекция по 80 mg) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши на възраст от 12 до 17 години, с тегло 30 kg или повече	Начална доза 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Nukyndra 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Crohn		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Начална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица. Начална начална	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Първа доза от 40 mg, последвана от 20 mg след 2 седмици. Ако се налага по-бърз отговор, лекар може да предпише 80 mg	

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg дневно в два последователни	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

	дни), последвани от 80 mg (една инжекция 80 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg	Начална доза 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от 40 mg (една инжекция 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече	Начална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (една инжекция 80 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увейт		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Начална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, което започва една седмица след първата доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Hukyndra. Hukyndra може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло под 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Hukyndra да се прилага в комбинация с метотрексат
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Hukyndra да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Hukyndra се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания относно това как да инжектирате Hukyndra са дадени в точка 7 „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hukyndra

Ако случайно инжектирате Hukyndra по-често от указаното от Вашия лекар или фармацевт, обадете се на Вашия лекар или фармацевт и кажете, че сте приели повече. Винаги носете със себе си външната картонена опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Hukyndra

Ако забравите да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Hukyndra веднага щом се сетите. След това вземете следващата си доза, както бихте я взели в първоначално планирания ден, ако не бяхте забравили дадена доза.

Ако сте спрели употребата на Hukyndra

Решението да спрете да използвате Hukyndra трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето странични ефекти са леки до умерени. Някои обаче може да са сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Hukyndra.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с адалимумаб:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, подуване, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка

- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- притискане на нервно коренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- “сика синдром“ (включително сухота в очите и сухота в устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- нарушено заздравяване на рани

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланом
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- инсулт
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен инфаркт
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробна емболия (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- разпад на мускулна тъкан
- системен лупус еритематозес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежка алергична реакция с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (сраствания в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)

- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- сарком на Капоши, рядко раково заболяване, свързано с инфекция с човешки херпес вирус 8. Саркомът на Капоши най-често се появява като лилави лезии по кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло е било малко)

Някои странични ефекти, наблюдавани при адалимумаб, може да нямат симптоми и могат да бъдат открити само чрез кръвни изследвания. Те включват:

Много чести(може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишена пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Nukyndra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Nukyndra предварително напълнена писалка за еднократна употреба може да се съхранява при 20 до 25 °C за максимален период до 30 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение при 20 °C до 25 °C, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 30-те дни или да се изхвърли**, дори ако е върната в хладилника.

Трябва да запишете датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа люспи или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nukyndra

- Активното вещество е адалимумаб.
- Другите съставки са натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на рН), натриев хидроксид (за корекция на рН)

Как изглежда Nukyndra и какво съдържа опаковката

Nukyndra 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага като стерилен разтвор на 80 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена инжекционна система с игла (автоинжектор), съдържаща напълнена стъклена спринцовка с фиксирана игла с глава на буталото (бромбутилова гума). Писалката е ръчно, механично инжекционно устройство за еднократна употреба.

Nukyndra предварително напълнена спринцовка е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб.

Всяка опаковка съдържа 1 или 3 предварително напълнени спринцовки, опаковани в блистер, с 1 или 3 тампона, напоени със спирт.

Притежател на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

Производители

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Германия

Alvotek Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Исландия

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

RAFARM A.E.B.E.
Τηλ: +30 2106776550

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 4797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Подробна и актуализирана информация за този лекарствен продукт, включително видео за това как да използвате предварително напълнената спринцовка, е достъпна чрез сканиране на QR кода, посочен по-долу или върху картонената опаковка, със смартфон. Същата информация се предлага и на следния URL адрес: hukyndrapatients.com
QR код, който ще бъде включен

Указания за употреба

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

**Hukyndra (адалимумаб) предварително напълнена писалка
80 mg/0,8 ml инжекционен разтвор, за подкожно приложение**

**Прочетете внимателно тези указания за употреба, преди да използвате Hukyndra
предварително напълнена писалка за еднократна употреба**

Преди инжектиране:

Вашият доставчик на здравни услуги ще Ви покаже как да използвате Hukyndra предварително напълнена писалка за еднократна употреба за първи път.

Ако сте използвали в миналото друг вид писалка с адалимумаб, която е на пазара, този вид писалка действа по различен начин от останалите. Прочетете изцяло тези инструкции за употреба, така че да разберете как да използвате правилно Hukyndra предварително напълнена писалка преди да я приложите за първи път.

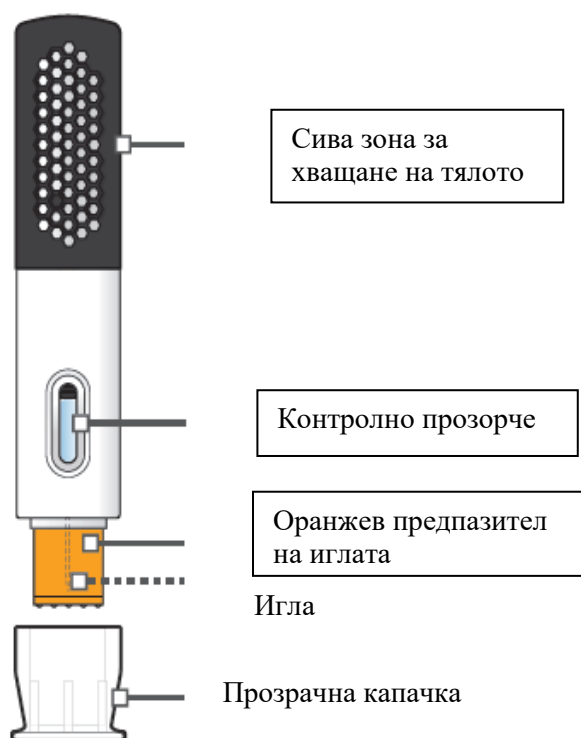
Важна информация:

- **Не** използвайте писалката и се обадете на Вашия доставчик на здравни грижи или фармацевт, ако:
 - течността е мътна, с променен цвят или съдържа частици;
 - срокът на годност е изтекъл;
 - писалката е излагана на пряка слънчева светлина
 - писалката е била изпускана или счупена.

Не сваляйте капачката до момента непосредствено преди инжектирането. Hukyndra предварително напълнена писалка за еднократна употреба трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Прочетете всяка страница от инструкцията преди първо инжектиране на Hukyndra предварително напълнена писалка.

Нукундра предварително напълнена писалка



Как да съхранявате Нукундра предварително напълнена писалка за еднократна употреба?

Съхранявайте **Нукундра** предварително напълнената писалка в оригиналната картонена опаковка в хладилник при температура между 2 °С до 8 °С.

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Нукундра предварително напълнена писалка може да се съхранява при 20 до 25 °С за максимален период до 30.

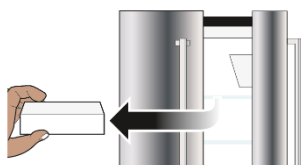
За повече информация, вижте точка 5 от листовката.

СТЪПКА 1: Извадете писалката от хладилника и я оставете да се затопли при 20 °С до 25 °С за 15-30 минути

Стъпка 1.а Извадете Нукундра предварително напълнена писалка от хладилника (вж. Фигура А).

Стъпка 1.б Оставете Нукундра предварително напълнена писалка да се затопли при температура 20 °С до 25 °С в продължение на 15 до 30 минути преди инжектиране (вж. Фигура Б).

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Нукундра предварително напълнена писалка достигне 20 °С до 25 °С.
- **Не** затопляйте Нукундра предварително напълнена писалка по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е била замразявана (дори и да е размразена).



Фигура А

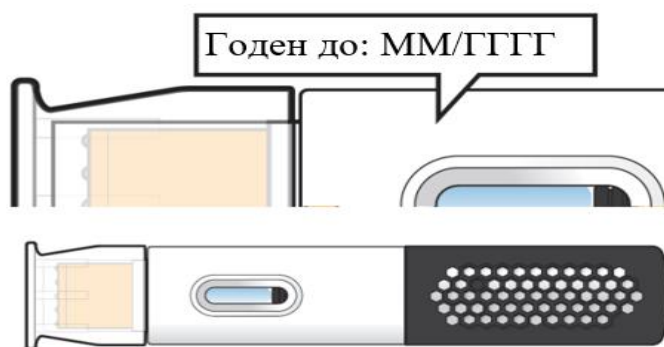


Фигура Б

СТЪПКА 2: Проверете срока на годност и лекарствения разтвор

Стъпка 2.а Проверете срока на годност върху етикета на Nukyndra предварително напълнената писалка (вж. Фигура В).

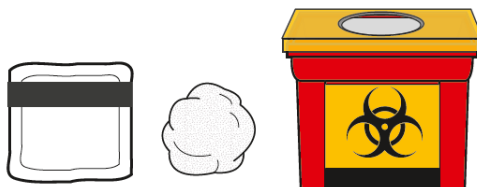
- **Не** използвайте Nukyndra предварително напълнената писалка, ако срокът на годност е изтекъл.



Фигура В

Стъпка 2.б Поставете върху чиста и гладка повърхност (Фигура Г):

- 1 Nukyndra® предварително напълнена писалка и тампон, напоен със спирт
- 1 памучен тампон или марля (не са включени)
- Устойчив на пробиване контейнер за изхвърляне на остри предмети (не е включен).
Вижте Стъпка 9 в края на тези указания за употреба за това как да изхвърлите (унищожите) своята Nukyndra® предварително напълнена писалка.



Фигура Г

Стъпка 2в: Измийте и подсушете ръцете си (вж. Фигура Д):

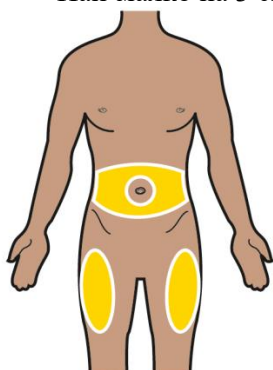


Фигура Д

СТЪПКА 3: Изберете и почистете мястото на инжектиране

Стъпка 3а: Изберете място за инжектиране (вж. Фигура Е):

- На предната повърхност на бедрото или
- На корема най-малко на 5 см разстояние от пъпа
- Най-малко на 3 см от последното място на инжектиране



Фигура Е

Стъпка 3б. Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона със спирт (вж. Фигура Ж).



Фигура Ж

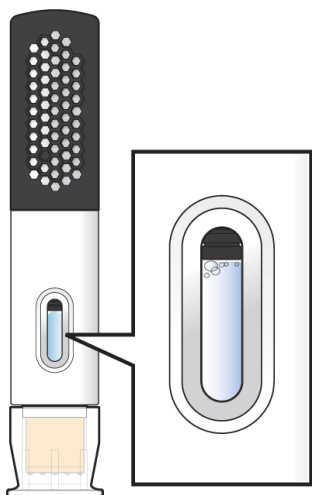
СТЪПКА 4: Проверете лекарството в контролното прозорче

Стъпка 4а. Дръжте предварително напълнената писалка с Nukundra със сивата зона на хващане на тялото, насочена нагоре. Проверете контролното прозорче (вж. Фигура З).

- Нормално е в прозорчето да има 1 или повече мехурчета.
- Уверете се, че течността е бистра и безцветна.

Не използвайте Nukundra предварително напълнена писалка, ако течността е мътна или съдържа частички.

Не използвайте Nukundra предварително напълнена писалка, ако е била изпускана или счупена.



Фигура 3

СТЪПКА 5: Свалете прозрачната капачка

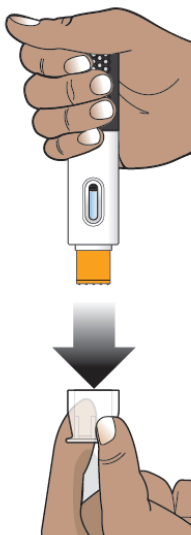
Стъпка 5а. Издърпайте прозрачната капачка (вж. Фигура И).

Нормално е да видите няколко капки течност да изтичат от иглата.

Стъпка 5б. Изхвърлете прозрачната капачка.

Не поставяйте прозрачната капачка отново върху писалката. Това може да повреди иглата. Писалката е готова за употреба след сваляне на прозрачната капачка.

Стъпка 5в. Завъртете Nukyndra предварително напълнена писалка така, че оранжевият предпазител на иглата да сочи към мястото на инжектиране.



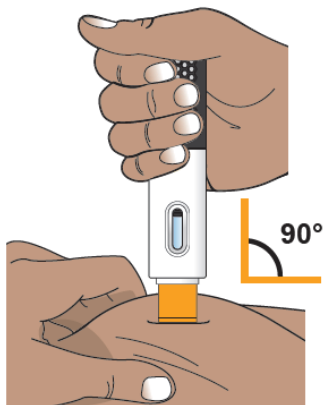
Фигура И

СТЪПКА 6: Захванете кожата и поставете Nukyndra предварително напълнена писалка над мястото на инжектиране

Стъпка 6а. Стиснете кожата на мястото на инжектиране, за да повдигнете участъка и я задръжте здраво.

Стъпка 6б. Поставете оранжевия предпазител на иглата под прав ъгъл (90°) спрямо мястото на инжектиране (вж. Фигура Й).

Дръжте писалката така, че да можете да виждате контролното прозорче.



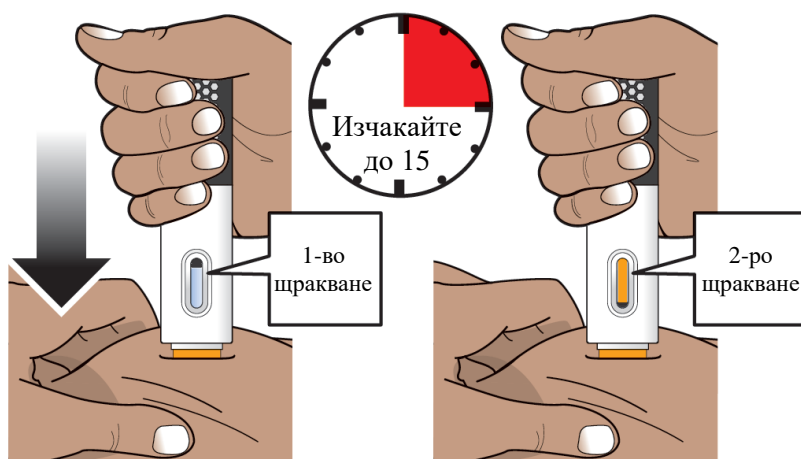
Фигура Й

СТЪПКА 7: Поставете инжекцията

Стъпка 7а. Натиснете и продължете да притискате писалката надолу към мястото на инжектиране (вж. Фигура К).

- Първото „щракване“ ще сигнализира за началото на инжектирането (вж. Фигура К). След първото „щракване“ може да минат до 15 секунди до приключването.
- Продължете да притискате писалката надолу към мястото на инжектиране.
- Инжектирането е приключило, когато оранжевият индикатор престане да се движи и може да чуете второ „щракване“ (вж. Фигура Л).

Не повдигайте и не спирайте натиска върху мястото на инжектиране, докато се уверите, че инжекцията е завършена.



Фигура К

Фигура Л

СТЪПКА 8: Извадете с Nukyndra предварително напълнена писалка с внимателно от кожата

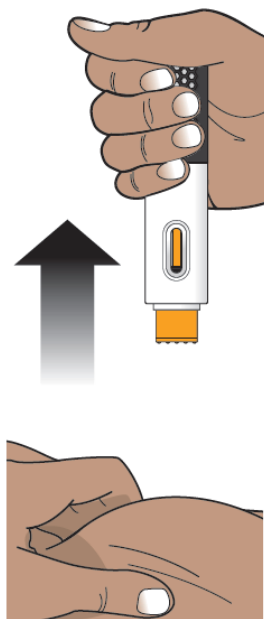
Стъпка 8а. Когато инжектирането приключи, бавно изтеглете Nukyndra предварително напълнена писалка от кожата. Оранжевият предпазител на иглата ще покрие върха ѝ (вж. Фигура М).

Ако на мястото на инжектиране има повече от няколко капки течност, свържете се с Вашия доставчик на здравни грижи за помощ.

Стъпка 8б. След като инжектирането е приключило, поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

Не разтърквайте.

Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално.



Фигура М

СТЪПКА 9: Как да изхвърля използваната предварително напълнена писалка с Nukyndra?

Стъпка 9а. Поставете използваните писалки, спринцовки и остри предмети в контейнер за остри предмети веднага след употреба (вж. Фигура Н).

Не изхвърляйте писалката в битовите отпадъци.

Стъпка 9б. Прозрачната капачка, тампонът, напоен със спирт, памучният тампон или марлята, както и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Ако нямате контейнер за изхвърляне на остри предмети, можете да използвате домакински контейнер, който е:

- от здрава пластмаса,
- може да бъде затворен с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, през който не могат да проникнат остри предмети,
- изправен и стабилен по време на употреба,
- устойчив на течове и
- правилно етикетирани, за да предупреждава за опасни отпадъци в контейнера.

Когато контейнерът Ви за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, ще трябва да следвате местните указания за правилния начин за освобождаване на Вашия контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Не изхвърляйте използвания контейнер за остри предмети в битовите си отпадъци.

Не рециклирайте използвания си контейнер за остри предмети.



Фигура Н