

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amsparity 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка еднодозова предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 20 mg адалимумаб (adalimumab).

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

Помощни вещества с известно действие

Amsparity 20 mg инжекционен разтвор съдържа 0,08 mg полисорбат 80 във всяка 0,4 ml еднодозова предварително напълнена спринцовка, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен до много светлокафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Amsparity 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 болестта антиревматоидни лекарства (DMARDs) е недостатъчен. Amsparity 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

Amsparity 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).

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Amsparity е показан за лечение на тежък хроничен псориазис с плаки при деца и юноши от 4-годишна възраст, които са се повлияли недостатъчно или са неподходящи за локална терапия и фототерапии.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Amsparity 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

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

След подходящо обучение в техниката за инжектиране пациентите могат да си инжектират сами Amsparity, ако лекарят сметне това за уместно и при съответно медицинско проследяване, когато е необходимо.

По време на лечението с Amsparity е наложително оптимизирането на съпътстващите терапии (напр. с кортикостероиди и/или имуномодулатори).

Дозировка

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

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

Тегло на пациента	Схема на приложение
10 kg до < 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-седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

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

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Артрит, свързан с ентезит

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

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

Тегло на пациента	Схема на приложение
15 kg до < 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.

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Amsparity при пациенти с псориазис с плаки на възраст от 4 до 17 години зависи от телесното тегло (таблица 3). Amsparity се прилага чрез подкожно инжектиране.

Таблица 3. Доза Amsparity при педиатрични пациенти с псориазис с плаки

Тегло на пациента	Схема на приложение
15 kg до < 30 kg	Първоначалната доза от 20 mg, последвана от 20 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза
≥ 30 kg	Първоначалната доза от 40 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза

Продължаването на терапията повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не се е повлиял през този период от време.

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

Безопасността на адалимумаб при педиатрични пациенти с псориазис с плаки е оценена в продължение на средно 13 месеца.

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

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Amsparity при пациенти с болестта на Crohn, на възраст от 6 до 17 години зависи от телесното тегло (таблица 4). Amsparity се прилага чрез подкожно инжектиране.

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

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започната на седмица 4
< 40 kg	40 mg на седмица 0 и 20 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор и като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с приложение на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2	20 mg през седмица
≥ 40 kg	80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор и като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с приложение на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: 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.

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Amsparity при педиатрични пациенти с увеит на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (таблица 5). Amsparity се прилага чрез подкожно инжектиране.

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

**Таблица 5.
Доза Amsparity при педиатрични пациенти с увеит**

Тегло на пациента	Схема на приложение
< 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 Amsparity, 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 Amsparity при деца на възраст < 6 години (вж. точка 5.2).

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

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

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

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

Amsparity се прилага чрез подкожно инжектиране. Пълни инструкции за употреба са дадени в листовката за пациента.

Amsparity се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и друг вид 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

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 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 Amsparity. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до четири месеца, проследяването трябва да продължи през целия този период.

Лечението с Amsparity 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 райони с висок риск за заболяване от туберкулоза или ендемични микози, като хистоплазмоза, кокцидиомикоза или бластомикоза, рискът и ползата от лечението с Amsparity трябва да бъдат обмислени преди започване на лечението (вж. *Други опортюнистични инфекции*).

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Amsparity, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът

развие нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на Amsparity трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Изисква се повишено внимание, когато лекарите обмислят приложение на Amsparity 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

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

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

Туберкулоза

Съобщава се за случаи на реактивиране на туберкулоза, включително и на ново начало на туберкулоза при пациенти, приемащи адалимумаб. Съобщенията включват случаи на белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на лечението с Amsparity 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 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, лечението с Amsparity не трябва да се започва (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 бъде започнато подходящо лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозна профилактична терапия преди започване на лечението с Amsparity, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Amsparity 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 адалимумаб, се срещат случаи на реактивиране на туберкулоза. Някои пациенти, които са успешно лекувани за

активна туберкулоза, развиват 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 Amsparity възникнат признаци/симптоми, предполагащи туберкуозна 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, приемащи адалимумаб. Тези инфекции не са консистентно разпознавани при пациенти, приемащи TNF-антагонисти, и това води до закъснение в приложението на подходящото лечение, понякога водещо до летален изход.

При 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 приложението на Amsparity трябва да бъде своевременно преустановено. Диагностицирането и приложението 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

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, е възникнала реактивация на хепатит В. При някои случаи се е стигнало до летален изход. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с Amsparity. 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 HBV, които се нуждаят от лечение с Amsparity, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни лекарства в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развият реактивация на HBV, Amsparity трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително адалимумаб, се свързват с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или рентгенографски данни за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражняват повишено внимание при обмисляне приложението на Amsparity при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обсъди прекратяване на приема на Amsparity. Има установена връзка между интермедиерния увеит и демиелинизиращите заболявания на централната нервна система. При пациенти с неинфекциозен интермедиерен увеит трябва да се извършва неврологична оценка преди започването, както и редовно по време на лечението с Amsparity, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб, са редки по време на клиничните проучвания. Алергични реакции, които не са сериозни и са свързани с адалимумаб, са нечести по време на клиничните проучвания. Получени са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия, след приложение на адалимумаб. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция приложението на Amsparity трябва незабавно да се преустанови и да се започне съответното лечение.

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са на лечение с адалимумаб, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните T-, B-, NK-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

В контролираните части на клиничните проучвания с TNF-антагонисти, повече случаи на злокачествени заболявания, включително лимфом, са наблюдавани сред пациентите, получаващи TNF--антагонисти, в сравнение с лекуваните с контрола пациенти. Въпреки това, случаите са редки. В постмаркетинговия период 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 лимфом, левкемия и други злокачествени заболявания.

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които летални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението $\leq$ 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са лимфом. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален T--клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип T--клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено е с летален изход. Някои от тези хепатолиенални T-клетъчни лимфом, свързани с адалимумаб, възникват при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или 6--меркаптопурин с адалимумаб. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален T--клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Amsparity (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 повишено внимание при лечението с адалимумаб 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 Amsparity. Съобщавани са също меланом и меркел-клетъчен карцином при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително адалимумаб (вж. точка 4.8).

В експлораторно клинично проучване, оценяващо приложението 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, локализирани предимно в белите дробове или в областта на главата и шията, при пациентите лекувани с инфликсимаб, в сравнение с лекуваните с контрола пациенти. Всички пациенти са с анамнестични данни за тежка системна злоупотреба с тютюнопушене. Следователно, трябва да се упражни повишено внимание при приложение на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради системна злоупотреба с тютюнопушене.

От наличните данни не е известно дали лечението с адалимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. Всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (например, пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит), или с анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва да бъдат скринирани за дисплазия регулярно преди терапията и в хода на заболяването. Тази оценка трябва да включва колоноскопия и биопсии според местните препоръки.

Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия са съобщавани при TNF-антагонисти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения) са съобщени при адалимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, предполагащи кръвна дискразия (например постоянно висока температура, поява на синини, кръвене, бледност), докато са на лечение с Amsparity. Преустановяването на лечението с Amsparity трябва да се обмисли при пациенти с потвърдени значими хематологични отклонения.

Ваксинации

В клинично проучване, обхващащо 226 възрастни участници с ревматоиден артрит, които са лекувани с адалимумаб или плацебо, са наблюдавани сходни анти тяло-отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната ваксинация срещу грипен вирус. Няма данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи адалимумаб.

Препоръчва се педиатричните пациенти да приключат, по възможност, с всички имунизации съгласно настоящия имунизационен календар, преди започване на лечението с адалимумаб.

На пациентите, на които се прилага адалимумаб може да се поставят всякакъв друг вид ваксини, освен живи ваксини. Прилагането на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) 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.

Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване с 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 адалимумаб. Amsparity трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Amsparity е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Amsparity трябва да се преустанови при пациенти, които развиват нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

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

Едновременно приложение на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания с едновременно приложение на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерцепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното приложение на етанерцепт. Поради естеството на нежеланите реакции, наблюдавани при комбинираната терапия с етанерцепт и анакинра, сходна токсичност би могла да произтече и от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Ето защо, не се препоръчва комбинацията на адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.5).

Съпътстващо приложение на адалимумаб с други биологични DMARDS (например анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва поради вероятно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаимодействия (вж. точка 4.5).

Хирургия

Налице е ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с адалимумаб. Ако се планира хирургична интервенция трябва да се вземе предвид продължителният полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Amsparity, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Налице е ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават адалимумаб.

Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор към лечението на болестта на Chron, може да показва наличие на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че адалимумаб не влошава или 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. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте ваксинации по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80. Amsparity 20 mg инжекционен разтвор съдържа 0,08 mg полисорбат 80 във всяка 0,4 ml еднородова предварително напълнена спринцовка, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml полисорбат 80. Полисорбат 80 може да предизвика реакции на свръхчувствителност.

Натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориатичен артрит, приемащи адалимумаб като монотерапия и такива на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато адалимумаб се дава едновременно с метотрексат, образуването на антитела е по-ниско, в сравнение с приложението 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 Amsparity и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4 „Едновременно приложение на биологични DMARDS или TNF-антагонисти“).

Комбинацията на Amsparity и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4 „Едновременно приложение 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 Amsparity.

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2 100) бременни жени с раждане на живо дете с експозиция на адалимумаб, включително повече от 1 500 бременности, с експозиция на адалимумаб през първия триместър, които не показват повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Chron (CD), лекувани с адалимумаб поне през първия триместър и 120 жени с РА или CD, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е честотата на големи вродени дефекти. Честотата на бременностите, 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 CD, лекувани с адалимумаб и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с CD (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 CD. 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 съобщавани 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. БЦЖ ваксина) 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. Когато се приема перорално, имуноглобулин G протеините се подлагат на чревна протеолиза и имат ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмените новородени/кърмачета. Следователно Amsparity може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са налични предклинични данни за ефекта на адалимумаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Адалимумаб може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Amsparity (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 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 6 089 пациенти, получаващи адалимумаб, и 3 801 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 адалимумаб, и 5,4% при пациентите, лекувани с контрола.

Най-често съобщаваните 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.

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

Съобщени 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-органи 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. Със звездичка (*) в колоната за системно-органи 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-органи 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)

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, херпес на устната кухина 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 (вкл. кисти и полипи)*	Чести	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) доброкачествени неоплазми

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
	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
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 (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза ¹ , васкулит
	Редки	Анафилаксис ¹
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни окончания
	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

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
	Нечести	Аневризма на аортата, оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробна емболия ¹ , интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив ¹
	Редки	Пулмонална фиброза ¹
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроэзофагеална рефлуксна болест, <i>sicca syndrome</i> (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата ¹
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит повторно активиране на хепатит В ¹ автоимунен хепатит ¹
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност ¹

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много често	Обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Често	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹ , уртикария, поява на синини (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алопеция ¹ , пруритус
	Нечесто	Нощно изпотяване, поява на белези
	Редки	Мултиформен еритем 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 често	Мускулно-скелетна болка
	Често	Мускулни спазми (включително повишение на креатинфосфокиназата в кръвта)
	Нечесто	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром ¹
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Често	Увреждане на бъбреците, хематурия
	Нечесто	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечесто	Еректилна дисфункция

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
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 тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
	С неизвестна честота	Повишено телло ²
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

* 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 теллото 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 теллото 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.

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 адалимумаб, развиват 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 1,51 на пациенто-година при пациентите, лекувани с адалимумаб, и 1,46 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола. Инфекциите са предимно назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит. Повечето пациенти продължават лечението с адалимумаб след отшумяване на инфекцията.

Честотата на сериозните инфекции е 0,04 на пациенто-година при пациентите, лекувани с адалимумаб, и 0,03 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола.

При контролираните и отворени проучвания при деца и възрастни с адалимумаб са съобщавани сериозни инфекции (включително летални инфекции, които са възникнали рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или екстрапулмонална хистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза, кандидоза, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите с туберкулоза възникват 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 пациенто-години по време на клинични проучвания с 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 пациенто-години по време на клинични проучвания с адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Chron. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациенто-години по време на клинично изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с хроничен псориазис с плаки. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациенто-години, по време на клинично 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 наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациенто-години сред 5 291 лекувани с Amsparity пациенти спрямо честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациенто-години сред 3 444 лекувани с контрола пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 4,0 месеца за Amsparity и 3,8 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациенто-години сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1 000 пациенто-години сред лекуваните с контрола пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,7 (1,4, 5,4) на 1 000 пациенто-години сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациенто-години сред лекуваните с контрола пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациенто-години сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациенто-години сред лекуваните с контрола пациенти.

При комбиниране на контролираните части от тези проучвания с продължаващите и завършени отворени разширения на проучванията с медианна продължителност от приблизително 3,3 години, обхващащи 6 427 пациенти и повече от 26 439 пациенто-години терапия,

наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1 000 пациенто-години. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1 000 пациенто-години, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1 000 пациенто-години.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, спонтанно съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак е приблизително 2,7 на 1 000 пациенто-години терапия. Спонтанно съобщените честоти за немеланомните форми на кожен рак и лимфомите са, съответно, приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациенто-години 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 изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания за 11,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и за 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщени положителни нива в седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с адалимумаб пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориаатичен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупус-подобен синдром. Пациентите се подобряват след преустановяване на лечението. Нито един пациент не развива лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориаатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times$ 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 $\geq 3 \times$ ULN е наблюдавано при 6,1% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,3% от пациентите на лечение с контрола. Повечето случаи на повишение на ALT възникват при съпътстваща употреба с метотрексат. Не е наблюдавано повишение на ALT $\geq 3 \times$ ULN при клиничното изпитване фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times$ ULN (горната граница на нормата) настъпва при 0,9% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 0,9% от лекуваните с контрола пациенти.

В клинично проучване фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn, в което е оценена ефикасността и безопасността на две съобразени с телесното тегло схеми на поддържаща доза, след съобразено с телесното тегло индукционно лечение с продължителност до 52 седмици, настъпва повишаване на ALT $\geq 3 \times$ ULN (горната граница на нормата) при 2,6% (5/192) от пациентите, като 4 от тях приемат съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

В контролирани проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с псориазис с плаки с контролен период от 12 до 24 седмици повишаване на ALT $\geq 3 \times$ 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 $ALT \geq 3 \times ULN$ в клиничното изпитване фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с псориазис с плаки.

В контролирани проучвания на адалимумаб (начални дози 80 mg в седмица 0, следвани от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици с медианна експозиция от съответно 166,5 дни при пациенти, лекувани с адалимумаб, и 105,0 дни при пациенти, лекувани с контрола, съответно увеличение на стойностите на $ALT \geq 3 \times ULN$ са настъпили 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 асимптоматични, като в повечето случаи повишението е 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 на пациенти с болестта 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 приложение на 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-ограничаваща токсичност по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са 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

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

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 металлопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които предизвикват ремоделиране на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след приложение на адалимумаб. При пациентите на лечение с адалимумаб 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 адалимумаб. 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 показват данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни с ревматоиден артрит

Адалимумаб е оценен при над 3 000 пациенти във всички клинични проучвания на ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на адалимумаб 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) оценява 271 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са на възраст ≥ 18 години, провели са неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен лекарствен продукт и са имали недостатъчен ефект от приложението 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 адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II на РА оценява 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са 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 болестта антиревматоидни лекарства.

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

Проучване IV на РА оценява главно безопасността при 636 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са на възраст ≥ 18 години. На пациентите е

позволено или да не са лекувани досега с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства, или да останат на предшестващото си ревматологично лечение, при условие че то е стабилно за минимум 28 дни. Леченията включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлорокин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са рандомизирани за приложение 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 умерено до тежко изразен ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване оценява 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 отворено продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб през седмица за период до 10 години.

Първичната крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторичната крайна точка в проучване IV на РА е 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 установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в седмица 52. Проучвания III и V на РА са с допълнителна първична крайна точка в седмица 52 установяването на забавяне на прогресията на заболяването (според рентгенологичните резултати). Проучване III на РА има 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 постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за приложението на доза 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 ^{***}		Проучване II на РА ^{***}		Проучване III на РА ^{***}	
	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 седмица, проучване II на РА в 26 седмица и проучване III на РА в 24 и 52 седмици

^b 40 mg адалимумаб, прилаган през седмица

^c MTX = метотрексат

^{**} p < 0,01, адалимумаб спрямо плацебо

В проучвания I-IV на РА, всички индивидуални компоненти на критериите на отговора по ACR (брой на болезнени 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 подобрени в седмици 24 или 26, в сравнение с плацебо. В проучване III на РА тези подобрения се задържат до 52 седмица.

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

В проучване IV на РА отговор 20 по ACR на пациентите, лекувани с адалимумаб плюс стандартна терапия, е 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 достигат 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 води до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в седмица 52, като отговорите са запазени в седмица 104 (вж. таблица 8).

Таблица 8. Отговори по ACR 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 монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

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

^в р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

В отвореното 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, които са рандомизирани на 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%) имат отговор 20 по ACR, 127 пациенти (74,7%) имат отговор 50 по ACR и 102 пациенти (60,0%) имат отговор 70 по ACR.

В седмица 52, 42,9% от пациентите, които получават комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, достигат клинична ремисия ($\text{DAS28 (CRP)} < 2,6$) 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 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 сходен ($p = 0,447$). От 342 пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с адалимумаб или комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, които вземат участие в отвореното продължение на проучването, 171 пациенти завършват 10-годишното лечение с адалимумаб. От тях за 109 пациенти (63,7%) се съобщава ремисия на 10-тата година.

Рентгенографски отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са със средна продължителност на ревматоидния артрит от около 11 години, е направена рентгенографска 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 показват статистически значима по-малка рентгенографска оценена прогресия в 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 9).

В отвореното продължение на проучване III на РА намалението в степента на прогресия на структурните увреждания се задържа 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 оценени рентгенографски. От тях 48 пациенти не показват 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 оценени рентгенографски. От тях 40 пациенти не показват прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка.

Таблица 9. Средни рентгенографски промени след 12 месеца в проучване III на РА

	Плацебо о/MTX ^a	Адалимумаб/ MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX - ад алимумаб/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 ^г	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a метотрексат

^b 95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и адалимумаб.

^в въз основа на ранков анализ

^г Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

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

Таблица 10. Средни рентгенографски 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-стойно ст ^a	р-стой ност ^b	р-стойно ст ^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 р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

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

^в р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб 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 значимо по-висок 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 отвореното продължение на проучване V на РА, средната промяна спрямо изходната стойност за година 10 в модифицирания общ резултат по Sharp е 10,8; 9,2 и 3,9 при пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с метотрексат, монотерапия с адалимумаб и комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат. Съответстващите проценти от пациенти без рентгенографска прогресия са съответно 31,3%, 23,7% и 36,7%.

Качество на живот и физическа активност

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физическа активност са 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 приложение на адалимумаб в четирите проучвания показват 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 приложение 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 заболявания (FACIT), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

В проучване III на РА, повечето пациенти, при които е постигнато подобрене във физическата активност и са продължили лечението, подобренето се е задържало до седмица 520 (120 месеца) на откритото лечение. Подобрене в качеството на живот е 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 показват 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 задържа до седмица 104. От 250-те пациенти, завършили отвореното продължение на проучването, подобренията във физическата активност са се задържали и през 10-те години от лечението.

Псориазис с плаки при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучвани при възрастни пациенти с хроничен псориазис с плаки (засягане $\geq 10\%$ BSA и PASI ≥ 12 или ≥ 10), които са кандидати за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, двойно-слепи проучвания. 73% от пациентите, включени в проучвания I и II при псориазис, получават 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 кандидати за системна терапия в рандомизирано двойно-сляпо проучване (проучване III при псориазис).

Проучване I при псориазис (REVEAL) оценява 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. През период А, пациентите получават плацебо или адалимумаб с начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, с начало една седмица след началната доза. След 16-седмично лечение, пациентите които са достигнали най-малко отговор 75 по PASI (PASI резултат на подобрение от най-малко 75%, спрямо изходното ниво), са включени в период Б и са получавали открито 40 mg адалимумаб през седмица. Пациентите, които поддържат ≥ 75 отговор по PASI в седмица 33 и първоначално са рандомизирани на активно лечение в период А, са повторно рандомизирани в период В да получават 40 mg адалимумаб през седмица или плацебо в продължение на допълнителни 19 седмици. Във всички групи на лечение, средното изходно ниво на PASI скор е 18,9, а изходният скор на PGA варира от „умерен“ (53% от включените лица) до „тежък“ (41%) и „много тежък“ (6%).

Проучване II при псориазис (CHAMPION) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб *спрямо* метотрексат (MTX) и плацебо при 271 пациенти. Пациентите получават плацебо с начална доза MTX 7,5 mg, след това дозата се повишава до седмица 12 с максимална доза от 25 mg или начална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) в продължение на 16 седмици. Няма налични данни, сравняващи адалимумаб и MTX след 16 седмици на лечение. При пациентите, получаващи MTX, които достигнат $\geq$ PASI 50 отговор на седмица 8 и/или 12, дозата не се повишава по-нататък. Във всички групи на лечение на изходно ниво средният резултат по PASI е 19,7, а PGA резултатът на изходно ниво варира от „лек“ ($< 1\%$) до „умерен“ (48%) до „тежък“ (46%) до „много тежък“ (6%).

Пациентите, участващи във всички проучвания фаза 2 и фаза 3 при псориазис, са подходящи за включване в отворено продължение на клиничното изпитване, при което адалимумаб се дава още най-малко 108 допълнителни седмици.

В проучвания I и II при псориазис първичната крайна точка е процентът пациенти, които на седмица 16 достигат PASI 75 отговор в сравнение с изходното ниво (вж. таблици 11 и 12).

Таблица 11. Проучване I при псориазис (REVEAL) – резултати за ефикасност в седмица 16

	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 Процент на пациентите достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой

^b $p < 0,001$, адалимумаб спрямо плацебо

Таблица 12. Проучване II при псориазис (CHAMPION) резултати от ефикасността след 16 седмици

	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) ^{a,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) ^{a,б}

^a 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 при псориазис 28% от пациентите, които са с отговор 75 по PASI и са повторно рандомизирани на плацебо в седмица 33, в сравнение с 5% продължили на адалимумаб, p < 0,001, показват „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). Съответно 38% (25/66) и 55% (36/66) от пациентите, загубили адекватния отговор след повторното рандомизиране за получаване на плацебо, които след това са се включили в отвореното продължение на клиничното изпитване, са възстановили PASI 75 отговор след 12 и 24 седмици от повторното лечение.

Общо 233 пациенти с отговор 75 по PASI в седмица 16 и седмица 33 получават продължително лечение с адалимумаб за 52 седмици в проучване I при псориазис и продължават адалимумаб в отвореното продължение на проучването. 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 един анализ, в който всички пациенти, отпаднали от проучването поради нежелани събития или липса на ефикасност, или които са повишили дозата, се считат за нереспондери, честотата на отговор PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ при тези болни е съответно 69,6% и 55,7% след допълнителни 108 седмици на открита терапия (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти с траен отговор участват в отвореното продължение на проучването за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. В периода на прекратяване на лечението симптомите при псориазис се възвръщат постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA „умерено“ или по-лошо), приблизително 5 месеца. Нито един от пациентите не получава ребаунд ефект по време на периода на прекратяване на лечението. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които участват в периода на възобновяване на лечението, имат PGA отговор „чист“ 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). По време на повторното лечение е наблюдаван профил на безопасност, подобен на този преди оттеглянето.

Значителни подобрения от изходното ниво в седмица 16, в сравнение с плацебо (проучване I и II) и MTX (проучване II), са демонстрирани в резултатите от DLQI (Dermatology Life Quality Index). В проучване I подобрението на физическата и психическата компонента на сборните скорове на SF-36 също е значимо в сравнение с плацебо.

В отвореното продължение на проучването при пациенти, чиято доза е повишена от 40 mg през седмица до 40 mg седмично, поради PASI отговор под 50%, 26,4% (92/349) и 37,8% (132/349) от пациентите са достигнали отговор 75 по PASI съответно на седмица 12 и 24.

Проучване III при 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 получават първоначална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната 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 при псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите получават първоначална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната 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. Проучване IV при псориазис – 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 6 40 mg през седмица N = 109	Плацебо N = 108	Адалимумаб 6 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 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

Пациенти, лекувани с адалимумаб, показват статистически значимо подобрение на седмица 26 в сравнение с плацебо при DLQI.

Болест на Crohn при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при над 1 500 пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (Индекс на активност на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания. Допускано е съпътстващо лечение с постоянни дози от аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства.

Индукцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I при CD (CLASSIC I) и проучване II на CD (GAIN). В проучване I при 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 седмици 0 и 80 mg в седмици 2, 80 mg в седмици 0 и 40 mg в седмици 2 и 40 mg в седмици 0 и 20 mg в седмици 2. В проучване II при CD 325 пациенти, които са загубили отговора или имат непоносимост към инфликсимаб, са рандомизирани да получават или 160 mg адалимумаб в седмици 0 и 80 mg в седмици 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 при CD (CHARM). В проучване III при CD 854 пациенти получават отворено 80 mg в седмици 0 и 40 mg в седмици 2. В седмици 4 пациентите са рандомизирани на 40 mg през седмици 4, 40 mg всяка седмица, или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите с клиничен отговор (намаляване на CDAI $\geq$ 70) в седмици 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в седмици 4. Намаляването на дозата на кортикостероидите е разрешено след седмици 8.

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

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

	Проучване I при CD: пациенти, нелекувани с инфликсимаб			Проучване II при CD: пациенти, лекувани с 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 приложение от 160/80 mg и 80/40 mg до седмици 8, а нежеланите събития са наблюдавани по-често в групата, приемала 160/80 mg.

В седмици 4 на проучване III при CD при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в седмици 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията 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 седмици 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 процентите на адалимумаб *спрямо* плацебо

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

^a От пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

При пациентите, които нямат отговор в седмица 4, 43% от пациентите на поддържащо лечение с адалимумаб отговарят 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 при CD и 272 от 777 пациенти от проучвания II и III при CD са проследени в продължение най-малко на 3-годишна открита терапия с адалимумаб. Съответно 88 и 189 пациенти 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 при CD и проучване II при CD статистически значимо подобрене в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителни чревни заболявания (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 при CD при групите, лекувани с адалимумаб в сравнение с групата на плацебо.

Увеит при възрастни

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

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 получават 2-седмична стандартна доза преднизон 60 mg дневно при включване в проучването, последвана от задължителна схема на намаляване на дозата, с пълно прекратяване на кортикостероидното лечение до седмица 15.

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващ продължително лечение с кортикостероиди (преднизон през устата, 10 до 35 mg/ден) на изходно ниво, за да се контролира тяхното заболяване. Впоследствие пациентите преминават на задължителна схема 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, завършили проучвания UV I и UV II, са избираеми за включване в неконтролирано, дългосрочно продължение на проучване с първоначално планирана продължителност 78 седмици. На пациентите е разрешено да продължат приема на изпитваното лекарство след седмица 78 до получаване на достъп до адалимумаб.

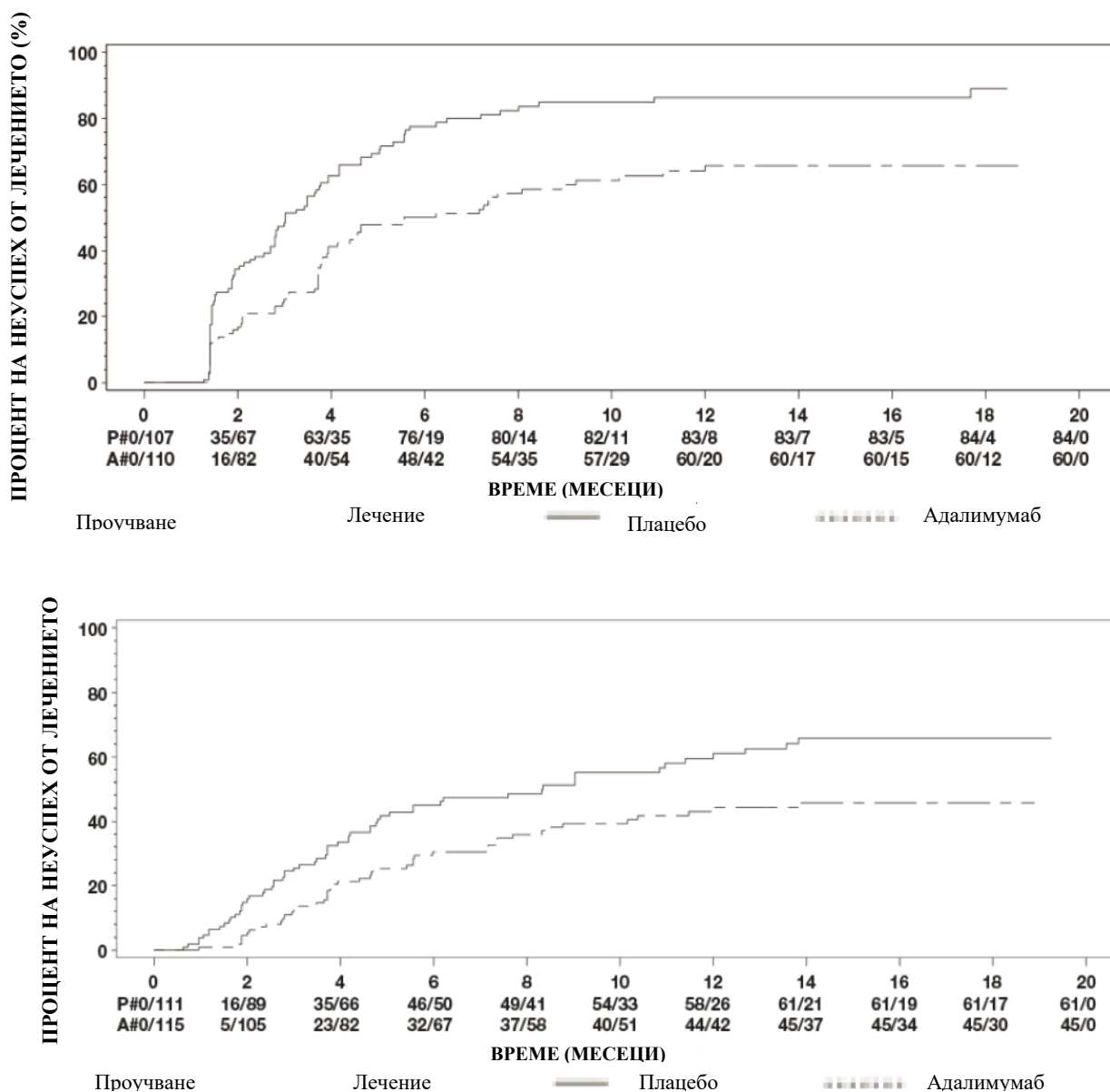
Клиничен отговор

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 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 (%)	Медиана на времето до неуспех (месеци)	HR ^a	CI 95% за HR ^a	P-стойност ^b
Време до неуспех от лечението на 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 на 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 от лечението на или след седмица 6 (проучване UV I) или на или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отстранени в момента на отпадане.						
^a HR (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.						
^b NE = не може да се определи. При по-малко от половината от рисковите участници се наблюдава 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 диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 364 пациенти, 269 оценени пациенти (74%) достигат 78 седмици на отворено 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 $\leq 0,5+$), които приемат съпътстващо лечение с кортикостероид с 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 по принцип са сходни с тези резултати, но броят на включените участници намалява след този период. Като цяло сред пациентите, които

прекръват участието си, 18% прекръват 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 резултати, 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 превъзходство 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

По време на лечението с адалимумаб може да се развият антитела срещу адалимумаб. 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.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в две проучвания (пЮИА-I и 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, двойнослепо, паралелно-групово проучване при 171 деца (на възраст 4–17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL I) пациентите са стратифицирани в две групи, лекувани с МТХ (метотрексат) или нелекувани с МТХ. Пациентите от стратата 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 приложение на проучваното лекарство. Пациентите са останали на постоянна доза нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и/или преднизон ($\leq 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL I всички пациенти приемат 24 mg/m² до максимум 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 I е представено в таблица 17.

Таблица 17. Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимумаб по време на фазата OL I

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 (Американската колегия по ревматология) в седмица 16, са преценени като подходящи за рандомизиране в двойнослепата (DB) фаза и приемат или адалимумаб 24 mg/m² до максимум 40 mg, или плацебо през седмица в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са дефинирани като $\geq 30\%$ влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR в ≥ 2 активни стави и $> 30\%$ подобрене на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение.

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

Група	MTX		Без MTX	
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, двойнослепо	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) ⁶	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^в
Медиана на времето до изостряне на заболяването	> 32 седмици	20 седмици	> 32 седмици	14 седмици

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Сред повлияните в седмица 16 (n = 144) педиатричните отговори 30/50/70/90 по ACR (PedACR30/50/70/90) се задържат в продължение на до шест години във фаза OLE при пациентите, които приемат 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 лекувани 6 или повече години.

Като цяло, обобщените отговори са по-добри и по-малко пациенти са развили антитела при лечение с комбинацията на адалимумаб и MTX, в сравнение със самостоятелното приложение на адалимумаб. Вземайки предвид тези резултати, адалимумаб се препоръчва в комбинация с MTX и като монотерапия при пациенти, при които приложението на MTX не е подходящо (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 получават адалимумаб 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 използват съпътстващо MTX, като по-рядко се съобщава за употреба с кортикостероиди или с НСПВС.

PedACR30 отговорът на 12-тата и 24-тата седмица е съответно 93,5% и 90,0%, като е приложен подхода на наблюдаваните данни. Съотношенията 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 ACR 30 отговори се поддържат до 60 седмици в OLE фаза при

пациенти, които получават адалимумаб 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 отворен (OL) период, по време на който пациентите получават 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. Подобриенето 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.

Псориазис с плаки 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 псориазис с плаки (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). В 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 MTX.

Таблица 19. Резултати за ефикасност при псориазис с плаки при педиатрични пациенти след 16 седмици

	MTX^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 MTX = метотрексат

^b P = 0,027, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX

^b P = 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 отворения 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 за CD (включително кортикостероиди и/или имуномодулатор). 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 лечение с кортикостероиди или имуномодулатори, са представени в таблица 22.

Таблица 21. Педиатрично проучване при 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 при CD – прекратяване на лечение с кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица	Ниска доза 20/10 mg през седмица	Р 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 фистули, които са първоначално установени 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 наблюдавано и в двете терапевтични групи относно параметрите за качеството на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n = 100) от педиатричното проучване при 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 продължават да са в състояние на клинична ремисия, а 92,0% (46/50) от пациентите – с клиничен отговор според PCDAI.

Увеит при педиатрични пациенти

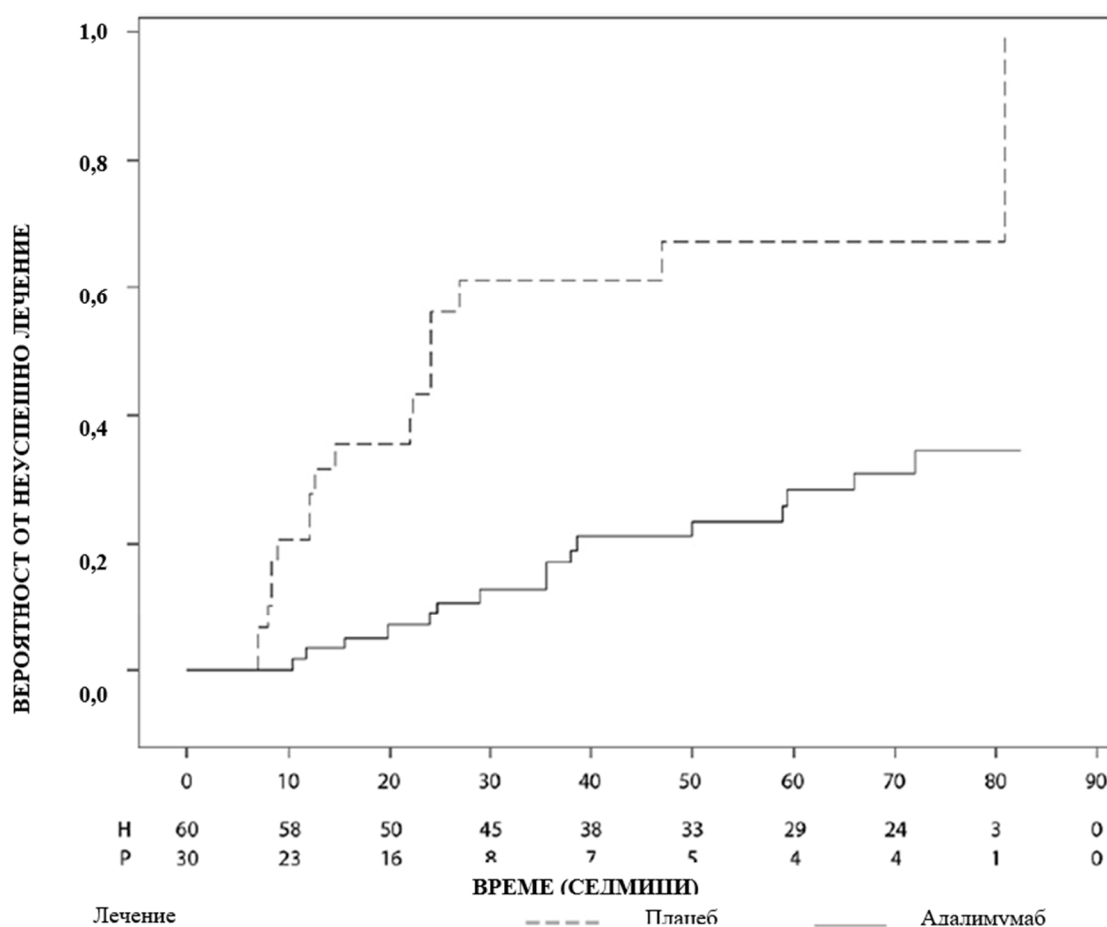
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойно-замаскирано, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите приемат плацебо или 20 mg адалимумаб (ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 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 значимо забавя времето до неуспех от лечението в сравнение с плацебо (вж. фигура 1, P < 0,0001 от log rank тест). Медианата на време до неуспех от лечението е 24,1 седмици за пациентите, третирани с плацебо, докато медианата на време до неуспех от лечението не е установимо при пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като при по-малко от половината от тези участници се наблюдава неуспех от лечението. Адалимумаб значимо намалява риска от неуспех от лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от HR (коефициент на риска = 0,25 [95% ДИ: 0,12, 0,49]).

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



Забележка: Р = плацебо (брой в риск); Н = адалимумаб (брой в риск).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на 24 mg/m^2 (максимум 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 $5,6 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (102% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $10,9 \pm 5,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (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/m^2 , средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в стационарно състояние са $6,0 \pm 6,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (101% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $7,9 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (71,2% CV) при съпътстващо приложение на метотрексат.

След приложението на 24 mg/m^2 (максимум 40 mg) подкожно през седмица на пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години средните минимални серумни концентрации на адалимумаб в стационарно състояние (стойности, измерени на седмица 24) са $8,8 \pm 6,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $11,8 \pm 4,3 \text{ } \mu\text{g/ml}$ при съпътстващо приложение на метотрексат.

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

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в отворено 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, в зависимост от телесното тегло. Средната стойност ($\pm$ SD) на най-ниските серумни концентрации на адалимумаб, постигнати в седмица 4, са $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

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

Експозицията на адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Chron при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Няма данни за клинична експозиция при приложение 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.

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните изпитвания при пациенти с ЮИА (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, pJIA и ентезит-свързан артрит, 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 μ g/ml (95% CI: 1 – 6 μ g/ml).

Връзката експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен псориазис с плаки 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 μ g/ml (съответно 95% CI 0,4 – 47,6 и 1,9 – 10,5).

Възрастни

След подкожно приложение на единична доза от 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Средната абсолютна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след единична подкожна доза от 40 mg, е 64%. След единични интравенозни дози 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 (Vss) варира между 5 и 6 литра, а средният терминален полуживот е около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит варира 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 стационарно състояние са около 5 μ g/ml (без съпътстващо приложение на метотрексат) и съответно 8 до 9 μ g/ml (при съпътстващо приложение на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в стационарно

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 по време на монотерапия с адалимумаб 40 mg през седмица, средната минимална концентрация в стационарно състояние е 5 µg/ml.

При пациенти с болестта на Chron натоварващата доза от 80 mg адалимумаб през седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб през седмица 2, постига най-ниска серумна концентрация на адалимумаб от приблизително 5,5 µg/ml по време на индукционния период. Натоварваща доза от 160 mg адалимумаб през седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб през седмица 2, постига най-ниска концентрация на серумния адалимумаб приблизително 12 µg/ml по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Chron, приемащи поддържаща доза от 40 mg адалимумаб през седмица, се наблюдават средни най-ниски нива в стационарно състояние от около 7 µg/ml.

При възрастни пациенти с увеит натоварваща доза от 80 mg адалимумаб на седмица 0, последвана 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, приемащи 40 mg всяка седмица (включително възрастни пациенти с РА, ГХ, УК, CD или псориазис, юноши с ГХ и педиатрични пациенти ≥ 40 kg с CD).

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, AAA) са по-ниски при пациенти с измерими анти-адалимумаб антитела (AAA).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Адалимумаб не е 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 приложение, токсичност при многократно приложение и генотоксичност.

При дългоопашати макаци е проведено проучване за токсичността върху ембрио-феталното/перинаталното развитие в дози 0, 30 и 100 mg/kg (9 – 17 маймуни/група), в което не са установени данни за увреждане за плода, дължащи се на 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 проучвания за канцерогенност на адалимумаб, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов хидрохлорид монохидрат
Захароза
Динатриев едетат дихидрат
L-метионин
Полисорбат 80
Вода за инжекции

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

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 кутия, за да се предпази от светлина.

Една предварително напълнената спринцовка Amsparity може да се съхранява при температура до максимум 30°C за период до 30 дни. Спринцовката трябва да бъде защитена от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Amsparity 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (стъкло тип I) с глава на буталото (хлоробутилова гума) и игла с предпазител (термопластичен еластомер).

Опаковки:

- 2 предварително напълнени спринцовки (0,4 ml стерилен разтвор) с 2 тампона, напоени със спирт, като всяка предварително напълнена спринцовка е в блистер.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1415/001

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

Дата на първо разрешаване: 13 февруари 2020 г.

Дата на последно подновяване: 19 септември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amsparity 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки еднодозов флакон от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

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

Помощни вещества с известно действие

Amsparity 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор съдържа 0,16 mg полисорбат 80 във всеки 0,8 ml еднодозов флакон, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен до много светлокафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Amsparity 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 болестта антиревматоидни лекарства (DMARDs) е бил недостатъчен. Amsparity 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

Amsparity 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).

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Amsparity е показан за лечение на тежък хроничен псориазис с плаки при деца и юноши от 4-годишна възраст, които са се повлияли недостатъчно или са неподходящи за локална терапия и фототерапии.

Гноен хидраденит при юноши

Amsparity е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на гноен хидраденит (ГХ) (акне инверза) при юноши от 12-годишна възраст, които са с неадекватен отговор към конвенционална системна терапия за гноен хидраденит (вж. точки 5.1 и 5.2).

Болест на Chron при педиатрични пациенти

Amsparity е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Chron 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 при педиатрични пациенти

Amsparity е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при педиатрични пациенти (на възраст от 6 години), които имат недостатъчен отговор на стандартната терапия, включваща кортикостероиди и/или 6-меркаптопурин (6-МП) или азатиоприн (АЗА), или имат непоносимост или медицински противопоказания за подобни терапии.

Увеит при педиатрични пациенти

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

След подходящо обучение в техниката на инжектиране пациентите могат да си инжектират сами Amsparity, ако лекарят сметне това за уместно и при съответно медицинско проследяване, когато е необходимо.

По време на лечението с Amsparity е наложително оптимизирането на съпътстващите терапии (напр. с кортикостероиди и/или имуномодулатори).

Дозировка

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

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

Тегло на пациента	Схема на приложение
10 kg до < 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-седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

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

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Артрит, свързан с ентезит

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

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

Тегло на пациента	Схема на приложение
15 kg до < 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.

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Amsparity при пациенти с псориазис с плаки на възраст от 4 до 17 години зависи от телесното тегло (таблица 3). Amsparity се прилага чрез подкожно инжектиране.

Таблица 3. Доза Amsparity при педиатрични пациенти с псориазис с плаки

Тегло на пациента	Схема на приложение
15 kg до < 30 kg	Първоначалната доза от 20 mg, последвана от 20 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза
≥ 30 kg	Първоначалната доза от 40 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза

Продължаването на терапията повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не се е повлиял през този период от време.

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

Безопасността на адалимумаб при педиатрични пациенти с псориазис с плаки е оценена в продължение на средно 13 месеца.

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

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

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

Няма клинични изпитвания с адалимумаб при пациенти в юношеска възраст с ГХ.

Дозировката на адалимумаб при тези пациенти е била определена на база фармакокинетично моделиране и симулация (вж. точка 5.2).

Препоръчителната доза Amsparity е 80 mg в седмица 0, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1, прилагани чрез подкожна инжекция.

При пациенти в юношеска възраст с неадекватен отговор към Amsparity 40 mg през седмица може да се обмисли увеличение на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Ако е необходимо, прилагането на антибиотици може да продължи по време на лечението с Amsparity. Препоръчително е пациентите да правят локално антисептично почистване на лезиите от ГХ ежедневно по време на лечението с Amsparity.

Продължителната терапия над 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 Amsparity може да започне отново, когато е подходящо.

Ползата и рискът от продължително дългосрочно лечение трябва да се оценяват периодично (вж. данни при възрастни в точка 5.1).

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

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Болест на Chron при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Amsparity при пациенти с болестта на Chron, на възраст от 6 до 17 години зависи от телесното тегло (таблица 4). Amsparity се прилага чрез подкожно инжектиране.

Таблица 4. Доза Amsparity при педиатрични пациенти с болест на Chron

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започната на седмица 4
< 40 kg	40 mg на седмица 0 и 20 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор и като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с приложение на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза:	20 mg през седмица

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започната на седмица 4
	80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2	
≥ 40 kg	80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор и като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с приложение на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: 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.

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Таблица 5. Доза Amsparity за педиатрични пациенти с улцерозен колит

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започната в седмица 4*
< 40 kg	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	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 приемат Amsparity, трябва да продължат тяхната предписана поддържаща доза.

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

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

Amsparity може да се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и/или друг вид форма в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Amsparity при педиатрични пациенти с увеит на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (таблица 6). Amsparity се прилага чрез подкожно инжектиране.

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

Таблица 6. Доза Amsparity при педиатрични пациенти с увеит

Тегло на пациента	Схема на приложение
< 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 Amsparity, 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 Amsparity при деца на възраст < 6 години (вж. точка 5.2).

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

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

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

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

Amsparity се прилага чрез подкожно инжектиране. Пълни инструкции за употреба са дадени в листовката за пациента.

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или друг вид 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

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 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 Amsparity. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до четири месеца, проследяването трябва да продължи през целия този период.

Лечението с Amsparity 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 райони с висок риск за заболяване от туберкулоза или ендемични микози, като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза, рискът и ползата от лечението с Amsparity трябва да бъдат обмислени преди започване на лечението (вж. *Други опортюнистични инфекции*).

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Amsparity, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на Amsparity трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Изисква се повишено внимание, когато лекарите обмислят приложение на Amsparity 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

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

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

Туберкулоза

Съобщава се за случаи на реактивиране на туберкулоза, включително и на ново начало на туберкулоза при пациенти, приемащи адалимумаб. Съобщенията включват случаи на белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на лечението с Amsparity 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 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, лечението с Amsparity не трябва да се започва (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 бъде започнато подходящо лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозна профилактична терапия преди започване на лечението с Amsparity, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Amsparity 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 адалимумаб, се срещат случаи на реактивиране на туберкулоза. Някои пациенти, които са успешно лекувани за активна туберкулоза, развиват 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 Amsparity 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, приемащи адалимумаб. Тези инфекции не са консистентно разпознавани при пациенти, приемащи TNF-антагонисти, и това води до закъснение в приложението на подходящото лечение, понякога водещо до летален изход.

При 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 приложението на Amsparity трябва да бъде своевременно преустановено. Диагностицирането и приложението 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

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, е възникнала реактивация на хепатит В. При някои случаи се е стигнало до летален изход. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с Amsparity. 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 HBV, които се нуждаят от лечение с Amsparity, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и

няколко месеца след неговото приключване. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни лекарства в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, Amsparity трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително адалимумаб, са били свързани с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или рентгенографски данни за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражнят повишено внимание при обмисляне приложението на Amsparity при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обсъди прекратяване на приема на Amsparity. Има установена връзка между интермедиерния увеит и демиелинизиращите заболявания на централната нервна система. При пациенти с неинфекциозен интермедиерен увеит трябва да се извършва неврологична оценка преди започването, както и редовно по време на лечението с Amsparity, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб, са редки по време на клиничните проучвания. Алергични реакции, които не са сериозни и са свързани с адалимумаб, са нечести по време на клиничните проучвания. Получавани са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия, след приложение на адалимумаб. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция приложението на Amsparity трябва незабавно да се преустанови и да се започне съответното лечение.

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са на лечение с адалимумаб, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните T-, B-, NK-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни 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 лекуваните с контрола пациенти. Въпреки това, случаите са редки. В постмаркетинговия период 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.

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които летални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението $\leq$ 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са лимфоми. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

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 с летален изход. Някои от тези хепатолиенални Т-клетъчни лимфоми, свързани с адалимумаб, са възникнали при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или 6-меркаптопурин с адалимумаб. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Amsparity (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 повишено внимание при лечението с адалимумаб при тези пациенти (вж. точка 4.8).

Всички пациенти и, по-специално, пациентите с анамнеза за продължителна имunosупресивна 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 Amsparity. Съобщавани са също меланом и меркел-клетъчен карцином при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително адалимумаб (вж. точка 4.8).

В експлораторно клинично проучване, оценяващо приложението 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, локализирани предимно в белите дробове или в областта на главата и шията, при пациентите лекувани с инфликсимаб, в сравнение с лекуваните с контрола пациенти. Всички пациенти са с анамнестични данни за тежка системна злоупотреба с тютюнопушене. Следователно, трябва да се упражни повишено внимание при приложение на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради системна злоупотреба с тютюнопушене.

От наличните данни не е известно дали лечението с адалимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. Всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (например, пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит), или с анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва да бъдат скринирани за дисплазия регулярно преди терапията и в хода на заболяването. Тази оценка трябва да включва колоноскопия и биопсии според местните препоръки.

Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия са съобщавани с TNF-антагонисти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения), са съобщени при адалимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, предполагащи кръвна дискразия (например постоянно висока температура, поява на синини, кръвене, бледност), докато са на лечение с Amsparity. Преустановяването на лечението с Amsparity трябва да се обмисли при пациенти с потвърдени значими хематологични отклонения.

Ваксинации

В клинично проучване, обхващащо 226 възрастни участници с ревматоиден артрит, които са лекувани с адалимумаб или плацебо, са наблюдавани сходни анти тяло-отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната ваксинация срещу грипен вирус. Няма данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи адалимумаб.

Препоръчва се педиатричните пациенти да приключат, по възможност, с всички имунизации съгласно настоящия имунизационен календар, преди започване на лечението с адалимумаб.

На пациентите, на които се прелага адалимумаб може да се поставят всякакъв друг вид ваксини, освен живи ваксини. Прилагането на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) 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.

Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване с 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 адалимумаб. Amsparity трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Amsparity е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Amsparity трябва да се преустанови при пациенти, които развиват нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

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

Едновременно приложение на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания с едновременно приложение на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерцепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното приложение на етанерцепт. Поради естеството на нежеланите реакции, наблюдавани при комбинираната терапия с етанерцепт и анакинра, сходна токсичност би могла да произтече и от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Ето защо, не се препоръчва комбинацията на адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.5).

Съпътстващото приложение на адалимумаб с други биологични DMARDS (например анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва поради вероятно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаимодействия (вж. точка 4.5).

Хирургия

Налице е ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с адалимумаб. Ако се планира хирургична интервенция трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Amsparity, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Налице е ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават адалимумаб.

Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор към лечението на болестта на Chron, може да показва наличие на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че адалимумаб не влошава или 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. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте ваксинации по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80. Amsparity 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор съдържа 0,16 mg полисорбат 80 във всеки 0,8 ml еднодозов флакон, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml полисорбат 80. Полисорбат 80 може да предизвика реакции на свръхчувствителност.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,8 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориазичен артрит, приемащи адалимумаб като монотерапия и такива на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато адалимумаб се дава едновременно с метотрексат, образуването на антитела е по-ниско, в сравнение с приложението 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 Amsparity и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4 „Едновременно приложение на биологични DMARDS или TNF-антагонисти“).

Комбинацията на Amsparity и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4 „Едновременно приложение 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 Amsparity.

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2 100) бременни жени с раждане на живо дете с експозиция на адалимумаб, включително повече от 1 500 бременности, с експозиция на адалимумаб през първия триместър, които не показват повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Chron (CD), лекувани с адалимумаб поне през първия триместър и 120 жени с РА или CD, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е честотата на големи

вродени дефекти. Честотата на бременностите, 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 CD, лекувани с адалимумаб и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с CD (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 CD. 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 съобщавани 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. БЦЖ ваксина) 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. Когато се приема перорално, имуноглобулин G протеините се подлагат на чревна протеолиза и имат ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмените новородени/кърмачета. Следователно Amsparity може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са налични предклинични данни за ефекта на адалимумаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Адалимумаб може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Amsparity (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 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), псориаатичен артрит, болест на Chron, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат

6 089 пациенти, получаващи адалимумаб, и 3 801 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 двойно-слепия, контролиран период на основните проучвания е 5,9% при пациентите, приемащи адалимумаб и 5,4% при пациентите, лекувани с контрола.

Най-често съобщаваните 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.

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

Съобщавани 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-органи класове 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). 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. Със звездичка (*) в колоната за системно-органи класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена 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 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, херпес на устната кухина 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

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. 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	Хепатослезен Т-клетъчен лимфом ¹ , Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹ , Сарком на Каросi
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 (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза ¹ , васкулит
	Редки	Анафилаксис ¹
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната 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 хипоестезия), мигрена, компресия на нервни окончания
	Нечести	Мозъчносъдови инциденти ¹ , тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (напр. оптичен неврит, 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

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
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	Белодробна емболия ¹ , интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив ¹
	Редки	Пулмонална фиброза ¹
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, sicca syndrome (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на черво ¹
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит повторно активиране на хепатит В ¹ автоимунен хепатит ¹

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност ¹
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 синини (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алоpecia ¹ , пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване, поява на белези
	Редки	Мултиформен еритем 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 креатинфосфокиназата 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

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
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 телло ²
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

* 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 теллото 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 теллото 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 при пациенти с ГХ, лекувани с адалимумаб ежеседмично, е в съответствие с познатия 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 проучвания при деца и възрастни 12,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, развиват 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 1,51 на пациенто-година при пациентите, лекувани с адалимумаб, и 1,46 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола. Инфекциите са предимно назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит. Повечето пациенти продължават лечението с адалимумаб след отшумяване на инфекцията.

Честотата на сериозните инфекции е 0,04 на пациенто-година при пациентите, лекувани с адалимумаб, и 0,03 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола.

При контролираните и отворени проучвания при деца и възрастни с адалимумаб са съобщавани сериозни инфекции (включително летални инфекции, които са възникнали рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или екстрапулмонална хистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистоза, кандидоза, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите с туберкулоза възникват през първите осем месеца след започване на лечението и може да отразяват повторна поява на латентното заболяване.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациенто-години по време на клинични проучвания с 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 пациенто-години по време на клинични проучвания с адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Chron. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациенто-години по време на клинично изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с хроничен псориазис с плаки. 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 клинично 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 Chron, 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 1 000 пациентогодини сред 5 291 лекувани с адалимумаб пациенти спрямо честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациентогодини сред 3 444 лекувани с контрола 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 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с контрола пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином възниква с честота (95% доверителен интервал) от 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 пациенто-години сред лекуваните с контрола пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациенто-години сред лекуваните

с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с контрола пациенти.

При комбиниране на контролираните части от тези проучвания с продължаващите и завършени отворени разширения на проучванията с медиана на продължителност от приблизително 3,3 години, обхващащи 6 427 пациенти и повече от 26 439 пациенто-години 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 немеланомните форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1 000 пациенто-години, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1 000 пациенто-години.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, спонтанно съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 2,7 на 1 000 пациенто-години терапия. Спонтанно съобщените честоти за немеланомните форми на кожен рак и лимфомите 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 изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания за 11,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и за 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщени положителни нива в седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с адалимумаб пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориаитичен артрит, развиват клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупус-подобен синдром. Пациентите се подобряват след преустановяване на лечението. Нито един пациент не развива лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориаитичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ (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 $ALT \geq 3 \times ULN$ е наблюдавано при 6,1% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,3% от пациентите на лечение с контрола. Повечето случаи на повишение на ALT възникват при съпътстваща употреба с метотрексат. Не е наблюдавано повишение на $ALT \geq 3 \times ULN$ при клиничното изпитване фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Chron и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) настъпва при 0,9% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 0,9% от лекуваните с контрола пациенти.

В клинично проучване фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Chron, в което е оценена ефикасността и безопасността на две съобразени с телесното тегло схеми на поддържаща доза, след съобразено с телесното тегло индукционно лечение с продължителност

до 52 седмици, настъпва повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) при 2,6% (5/192) от пациентите, като 4 от тях приемат съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

В контролирани проучвания фаза 3 на адалимумаб, при пациенти с псориазис с плаки с контролен период от 12 до 24 седмици, настъпва повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) при 1,8% от лекуваните пациенти с адалимумаб и при 1,8% от лекуваните с контрола пациенти.

Не е наблюдавано повишение на $ALT \geq 3 \times ULN$ в клиничното изпитване фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с псориазис с плаки.

В контролирани клинични проучвания с адалимумаб (начални дози от 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2, следвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4) при пациенти с гноен хидраденит, с продължителност на контролния период, варираща от 12 до 16 седмици, повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ се наблюдава при 0,3% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 0,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани проучвания на адалимумаб (начални дози 80 mg в седмица 0, следвани от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици с медианна експозиция от съответно 166,5 дни при пациенти, лекувани с адалимумаб, и 105,0 дни при пациенти, лекувани с контрола, съответно увеличение на стойностите на $ALT \geq 3 \times ULN$ са настъпили при 2,4% от пациентите на адалимумаб и при 2,4% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролираното фаза 3 изпитване на адалимумаб при пациенти с педиатричен улцерозен колит ($N = 93$), оценяващо ефикасността и безопасността на поддържаща доза от 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица ($N = 31$) и поддържаща доза от 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 от 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 проучвания пациентите с повишени ALT са асимптоматични, като в повечето случаи повишението е 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 на пациенти с болестта на Chron 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 приложение на 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-ограничаваща токсичност по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са 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

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

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 предизвикват ремоделиране на тъканите, водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след приложение на адалимумаб. При пациентите на лечение с адалимумаб 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 Chron, улцерозен колит и гноен хидраденит след лечение с адалимумаб. При пациенти с болестта на Chron 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 показват данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни с ревматоиден артрит

Адалимумаб е оценен при над 3 000 пациенти във всички клинични проучвания на 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.

Проучване I на ревматоидния артрит (РА) оценява 271 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са на възраст ≥ 18 години, провели са неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен лекарствен продукт и са имали недостатъчен ефект от приложението 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 адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II на РА оценява 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са 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 болестта антиревматоидни лекарства.

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

Проучване IV на РА оценява главно безопасността при 636 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са на възраст ≥ 18 години. На пациентите е позволено или да не са лекувани досега с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства, или да останат на предшестващото си ревматологично лечение, при условие че то е стабилно за минимум 28 дни. Леченията включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлорокин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са рандомизирани за приложение 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 умерено до тежко изразен ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване оценява 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 отворено продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб през седмица за период до 10 години.

Първичната крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторичната крайна точка в проучване IV на РА е 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 установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в седмица 52. Проучвания III и V на РА имат за допълнителна първична крайна точка в седмица 52 установяването на забавяне на прогресията на заболяването (според рентгенологичните резултати). Проучване III на РА има 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 постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за приложението на доза 40 mg през седмица са обобщени в таблица 8.

Таблица 8. Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания (процент пациенти)

Отговор	Проучване I на РА ^{***}		Проучване II на РА ^{***}		Проучване III на РА ^{***}	
	Плацебо/ MTX ^в n = 60	Адалимумаб ^б /MTX ^в n = 63	Плацеб о n = 110	Адалимумаб ^б n = 113	Плацебо /MTX ^в n = 200	Адалимумаб ^б /MTX ^в 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%

^а Проучване I на РА в 24 седмици, проучване II на РА в 26 седмици и проучване III на РА в 24 и 52 седмици

^б 40 mg адалимумаб, прилаган през седмица

^в MTX = метотрексат

^{**} p < 0,01, адалимумаб *спрямо* плацебо

В проучвания I-IV на РА, всички индивидуални компоненти на критериите на отговора по ACR (брой на болезнени 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 подобрени в седмици 24 или 26, в сравнение с плацебо. В проучване III на РА тези подобрения се задържат до 52 седмици.

Във фаза III на отворено разширение на проучване за РА, степента на отговора по ACR се задържа при повечето пациенти, които са проследени в продължение на до 10 години. От 207 пациенти, които са рандомизирани на 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 с отговор 20 по ACR, 72 пациенти (63,2%) са с отговор 50 по ACR и 41 пациенти (36%) са с отговор 70 по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 10 години. Сред тях 64 пациенти (79,0%) са с отговор 20 по ACR, 56 пациенти (69,1%) са с отговор 50 по ACR и 43 пациенти (53,1%) са с отговор 70 по ACR.

В проучване IV на РА отговор 20 по ACR на пациентите, лекувани с адалимумаб плюс стандартна терапия, е 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 достигат 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 води до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в седмица 52, като отговорите са запазени в седмица 104 (вж. таблица 9).

Таблица 9. ACR отговори в проучване V на РА (процент пациентите)

Отговор	MTX n = 257	Адалимумаб n = 274	Адалимумаб/MTX n = 268	р-стойн ост ^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 монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

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

^в р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

В отвореното 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, които са рандомизирани на 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%) имат отговор 20 по ACR, 127 пациенти (74,7%) имат отговор 50 по ACR и 102 пациенти (60,0%) имат отговор 70 по ACR.

В седмица 52, 42,9% от пациентите, които получават комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, достигат 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 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 сходен ($p = 0,447$). От 342 пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с адалимумаб или комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, които вземат участие в отвореното продължение на проучването, 171 пациенти завършват 10-годишното лечение с адалимумаб. От тях за 109 пациенти (63,7%) се съобщава ремисия на 10-тата година.

Рентгенографски отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са 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 показват и статистически значима по-малка рентгенографски оценена прогресия в 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 10).

В отвореното продължение на проучване III на РА 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 оценени рентгенографски. От тях 48 пациенти не показват 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 оценени рентгенографски. От тях 40 пациенти не показват прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка.

Таблица 10. Средни рентгенографски 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 ^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

^b 95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и адалимумаб.

^в въз основа на ранков анализ

^г Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е оценено рентгенографски и изразено като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (вж. таблица 11).

Таблица 11. Средни рентгенографски 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 ^a	р-стойност ^b	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 р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

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

^в р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб 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 значимо по-висок 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 отвореното продължение на проучване V на РА, средната промяна спрямо изходната стойност за година 10 в модифицирания общ резултат по Sharp е 10,8; 9,2 и 3,9 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 съответно 31,3%, 23,7% и 36,7%.

Качество на живот и физическа активност

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физическа активност са 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 предварително уточнена първична крайна точка в седмица 52 при проучване III на РА. Всички дозировки/схеми на приложение на адалимумаб в четирите проучвания показват 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 приложение 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 заболявания (FACIT), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

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

В проучване V на РА, подобrenието в индекса на инвалидизация от HAQ и физическият показател от SF-36 показват по-голямо подобрене ($p < 0,001$) при комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат спрямо монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в седмица 52, което е задържа до седмица 104. От 250-те пациенти, завършили отвореното продължение на проучването, подобrenията във физическата активност се задържат и през 10-те години от лечението.

Псориазис с плаки при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучени при възрастни пациенти с хроничен псориазис с плаки (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 проучвания I и II при псориазис, получават 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 кандидати за системна терапия в рандомизирано двойносляпо проучване (проучване III при псориазис).

Проучване I при псориазис (REVEAL) оценява 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. През период А, пациентите получават плацебо или адалимумаб с начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, с начало една седмица след началната доза. След 16-седмично лечение пациентите, достигнали най-малко отговор 75 по PASI (PASI резултат на подобрене от най-малко 75%, спрямо изходното ниво), са включени в период Б и получават открито 40 mg адалимумаб през седмица. Пациентите, които поддържат ≥ 75 отговор по PASI в седмица 33 и първоначално са рандомизирани на активно лечение в период А, са повторно рандомизирани в период В да получават 40 mg адалимумаб през седмица или плацебо в продължение на допълнителни 19 седмици. Във всички групи на лечение, средното изходно ниво на PASI скор е 18,9, а изходният скор на PGA варира от „умерен“ (53% от включените лица) до „тежък“ (41%) и „много тежък“ (6%).

Проучване II при псориазис (CHAMPION) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо метотрексат (MTX) и плацебо при 271 пациенти. Пациентите получават плацебо с начална доза MTX 7,5 mg, след това дозата се повишава до седмица 12 с максимална доза от 25 mg или начална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) в продължение на 16 седмици. Няма налични данни, сравняващи адалимумаб и MTX след 16 седмици на лечение. При пациентите, получаващи MTX, които достигнат $\geq$ PASI 50 отговор на седмица 8 и/или 12, дозата не се повишава по-нататък. Във всички групи на лечение, на изходно ниво средният резултат по PASI е 19,7, а PGA резултатът на изходно ниво варира от „лек“ (< 1%) до „умерен“ (48%) до „тежък“ (46%) до „много тежък“ (6%).

Пациентите, участващи във всички проучвания фаза 2 и фаза 3 при псориазис, са подходящи за включване в отворено продължение на клиничното изпитване, при което адалимумаб се дава още най-малко 108 допълнителни седмици.

В проучвания I и II при псориазис първичната крайна точка е процентът пациенти, които на седмица 16 достигат PASI 75 отговор в сравнение с изходното ниво (вж. таблици 12 и 13).

Таблица 12. Проучване I при псориазис (REVEAL) – резултати за ефикасност в седмица 16

	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 Процент на пациентите достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой

^b $p < 0,001$, адалимумаб спрямо плацебо

Таблица 13. Проучване II при псориазис (CHAMPION) - резултати от ефикасността 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) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{b,г}
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

^в $p < 0,01$ адалимумаб спрямо плацебо

^г $p < 0,05$ адалимумаб спрямо метотрексат

В проучване I при псориазис, 28% от пациентите, които са с отговор 75 по PASI и са повторно рандомизирани на плацебо в седмица 33, в сравнение с 5% продължили на адалимумаб, $p < 0,001$, показват „загуба на задоволителен отговор“ (PASI резултат след седмица 33 и на или преди седмица 52, достигат до < PASI 50 отговор, съотнесен към изходното ниво, с минимум 6 точки увеличение на PASI резултата, съотнесен към седмица 33). Съответно 38% (25/66) и 55% (36/66) от пациентите, загубили адекватния отговор след повторното рандомизиране за получаване на плацебо, които след това са се включили в отвореното продължение на клиничното изпитване, възстановяват PASI 75 отговор след 12 и 24 седмици от повторното лечение.

Общо 233 пациенти с отговор 75 по PASI в седмица 16 и седмица 33 получават продължително лечение с адалимумаб за 52 седмици в проучване I при псориазис и продължават адалимумаб в отвореното продължение на проучването. 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 един анализ, в който всички пациенти, отпаднали от проучването поради нежелани събития или липса на ефикасност, или които са повишили дозата, се считат за нереспондери, честотата на отговор PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ при тези болни е съответно 69,6% и 55,7% след допълнителни 108 седмици на открита терапия (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти с траен отговор участват в отвореното продължение на проучването за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. В периода на прекратяване на лечението симптомите на псориазис се възвръщат постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA „умерено“ или по-лошо), приблизително 5 месеца. Нито един от пациентите не получава ребаунд ефект по време на периода на прекратяване на лечението. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които участват в периода на възобновяване на лечението, имат PGA отговор „чист“ 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). По време на повторното лечение е наблюдаван профил на безопасност, подобен на този преди оттеглянето.

Значителни подобрения от изходното ниво в седмица 16, в сравнение с плацебо (проучване I и II) и MTX (проучване II), са демонстрирани в резултатите от DLQI (Dermatology Life Quality Index). В проучване I подобрението на физическата и психическата компонента на сборните скорове на SF-36 също е значимо в сравнение с плацебо.

В отвореното продължение на проучването, при пациенти, чиято доза е повишена от 40 mg през седмица до 40 mg седмично, поради PASI отговор под 50%, 26,4% (92/349) и 37,8% (132/349) от пациентите достигат отговор 75 по PASI съответно на седмица 12 и 24.

Проучване III при 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 получават първоначална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 16 седмици. На седмица 16 статистически значимо по-голям процент от пациентите, получавали адалимумаб, достигат „чист“ или „почти чист“ PGA отговор за ръцете и/или стъпалата, в сравнение с пациенти, получавали плацебо (30,6% спрямо 4,3%, съответно [$P = 0,014$]).

Проучване IV при псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите получават първоначална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната 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 14). 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 14. Проучване IV за псориазис – резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

Крайна точка	Седмица 16		Седмица 26		Седмица 52
	Плацебо-контролирано		Плацебо-контролирано		Открито
	Плацебо N = 108	Адалимумаб 6 40 mg през седмица N = 109	Плацебо N = 108	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 109	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	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 спрямо плацебо

Пациенти, лекувани с адалимумаб, показват статистически значимо подобрение на седмица 26 в сравнение с плацебо при DLQI.

Гноен хидраденит при възрастни

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 гноен хидраденит (ГХ), които са с 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 със заболяване в стадий II или III по Hurley, с най-малко 3 абсцеса или възпалителни възли.

Проучването ГХ-I (PIONEER I) оценява 307 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или адалимумаб при начална доза от 160 mg в седмица 0, 80 mg в седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. Едновременната употреба на антибиотици не е разрешена по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които получават адалимумаб в период А, са повторно рандомизирани в период Б в 1 от 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са рандомизирани на плацебо в период А, са определени 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 от 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 продължават изходната перорална антибиотична терапия по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които получават адалимумаб в период А, са повторно рандомизирани в период Б в 1 от 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са рандомизирани на плацебо в период А, са определени да получават плацебо в период Б.

Пациентите, участващи в проучвания ГХ-I и ГХ-II, са подходящи за участие в отворено продължение на проучването, в което адалимумаб 40 mg се прилага всяка седмица. Средната експозиция на адалимумаб при всички популации е 762 дни. По време на всичките 3 проучвания пациентите правят ежедневно локално антисептично почистване.

Клиничен отговор

Намаляването на възпалителни лезии и предотвратяването на влошаването на абсцесите и на дренирането на фистулите са оценени с използването на Клиничен отговор при гноен хидраденит (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response, HiSCR; поне 50% намаление на общия брой абсцеси и възпалителни възли, без увеличение на броя на абсцесите и без увеличение на броя на дренираните фистули спрямо изходните стойности). Намаляването на свързаната с ГХ кожна болка е оценено с помощта на Числова оценъчна скала при пациенти, включени в проучването с началната изходна оценка от 3 или повече по скала от 11 точки.

Значително по-голям процент от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с тези на плацебо, постигат 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 15). Пациентите, лекувани с адалимумаб, са със значимо намален риск от обостряне на заболяването по време на първите 12 седмици от лечението.

Таблица 15. Резултати за ефикасността в 12-та седмица, проучвания ГХ I и II

	Проучване I при ГХ:		Проучване II при ГХ	
	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично
Гноен хидраденит Клиничен отговор (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 в сравнение с 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 значимо 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 с влошаване на абсцесите (съответно 23,0% спрямо 11,4%) и дрениране на фистулите (съответно 30,0% спрямо 13,9%).

В седмица 12 е 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 (DLQI; проучвания ГХ-I и ГХ-II), в общата удовлетвореност на пациента от медикаментозно лечение, измерена чрез Въпросника за удовлетворение от лечението с медикаменти (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 на лечение с адалимумаб 40 mg всяка седмица, които са с поне частичен отговор в 12 седмица, степента на HiSCR в седмица 36 е по-висока при тези от тях, които продължават с адалимумаб всяка седмица, отколкото при пациентите, при които честотата на приложение е намалена до през седмица, или при тези, при които лечението е прекратено (вж. таблица 16).

Таблица 16. 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 (прекръпяване на 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 на лечение.

^b Пациентите, отговарящи на определените от протокола критерии за загуба на отговор или за липса на подобрене, са задължени да прекратят проучванията и се считат за неповлияли се.

Сред пациентите, които са с поне частично повлияване в седмица 12 и които получават непрекъсната седмична терапия с адалимумаб, процентът на HiSCR на седмица 48 е 68,3%, а в седмица 96 – 65,1%. Дългосрочното лечение с адалимумаб 40 mg седмично за 96 седмици не установява нови находки, свързани с безопасността.

Сред пациентите, чието лечение с адалимумаб е прекратено в 12-а седмица 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 прекръпяването му (56,0%).

Болест на Chron при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при над 1 500 пациенти с умерена до тежка активна болест на Chron (индекс на активността на болестта на Chron (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Съпътстващо са допускани постоянни дози от аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства.

Индукцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I при CD (CLASSIC I) и проучване II при CD (GAIN). В проучване I при 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 при 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 при CD (CHARM). В проучване III при CD, 854 пациенти получават открито 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 с клиничен отговор (намаляване на CDAI ≥ 70) в седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в седмица 4. Намаляването на дозата на кортикостероидите е разрешено след седмица 8.

В таблица 17 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I при CD и проучване II при CD.

Таблица 17. Индукция на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

	Проучване I при CD: пациенти, нелекувани с инфликсимаб			Проучване II при CD: пациенти, лекувани с 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 съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

* p < 0,001

** p < 0,01

Сходни честоти на ремисиите са наблюдавани за водещите до индукция схеми на приложение 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 при 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 ремисиата и честотите на отговора са представени в таблица 18. 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 18. 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 процентите на адалимумаб *спрямо* плацебо

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

^a От пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

При пациентите, които нямат отговор в седмица 4, 43% от пациентите на поддържащо лечение с адалимумаб отговарят 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 при CD и 272 от 777 пациенти от проучвания II и III при CD са проследени в продължение най-малко на 3-годишна открита терапия с адалимумаб. Съответно 88 и 189 пациенти 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 при CD и проучване II при CD, статистически значимо подобрене в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителни чревни заболявания (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 при CD при групите, лекувани с адалимумаб в сравнение с групата на плацебо.

Увеит при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, при две рандомизирани, двойно-замаскирани, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите получават плацебо или адалимумаб в начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Разрешени са съпътстващи установени 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 получават 2-седмична стандартна доза преднизон 60 mg дневно при включване в проучването, последвана от задължителна схема на намаляване на дозата, с пълно прекратяване на кортикостероидното лечение до седмица 15.

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващ продължително лечение с кортикостероиди (преднизон през устата, 10 до 35 mg/ден) на изходно ниво, за да се контролира тяхното заболяване. Впоследствие пациентите преминават на задължителна схема 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 предна камера (AC), степен на влошена прозрачност на стъкловидното тяло (VH) и най-добре коригираната зрителна острота (BCVA).

Пациентите, завършили проучвания UV I и UV II, са избираеми за включване в неконтролирано, дългосрочно продължение на проучване с първоначално планирана продължителност 78 седмици. На пациентите е разрешено да продължат приема на изпитваното лекарство след седмица 78 до получаване на 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 19). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб върху степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. фигура 1).

Таблица 19. Време до неуспех от лечението при проучвания UV I и UV II

Анализ Лечение	N	Неуспех N (%)	Медиана на време до неуспех (месеци)	KP ^a	ИД 95% за KP ^a	P-стойност ^b
Време до неуспех от лечението на 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 на 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

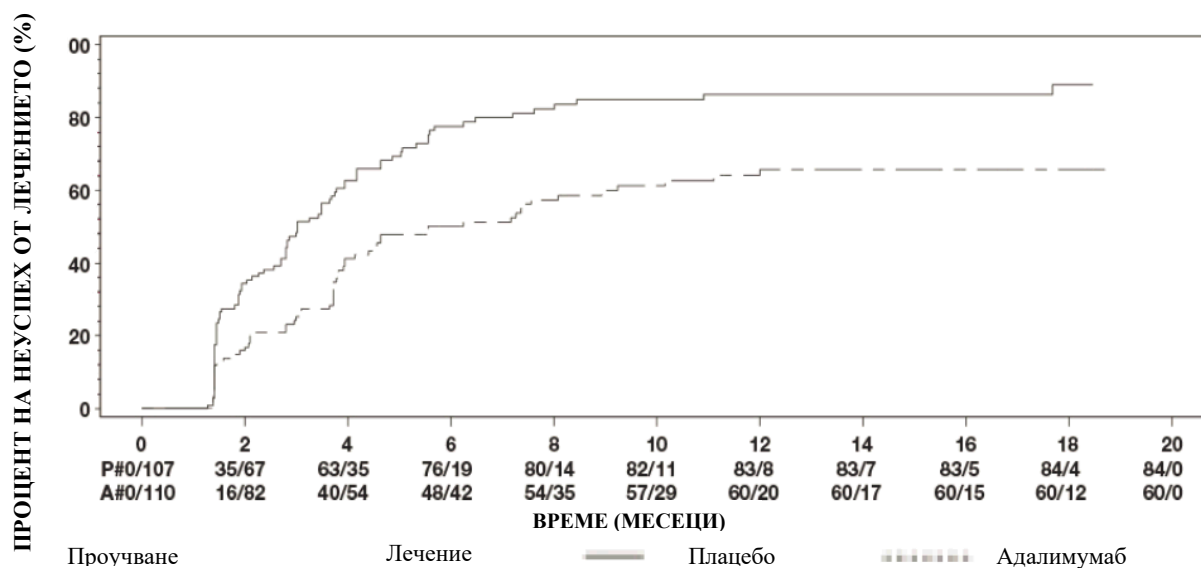
Забележка: Неуспех от лечението на или след седмица 6 (проучване UV I) или на или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отстранени в момента на отпадане.

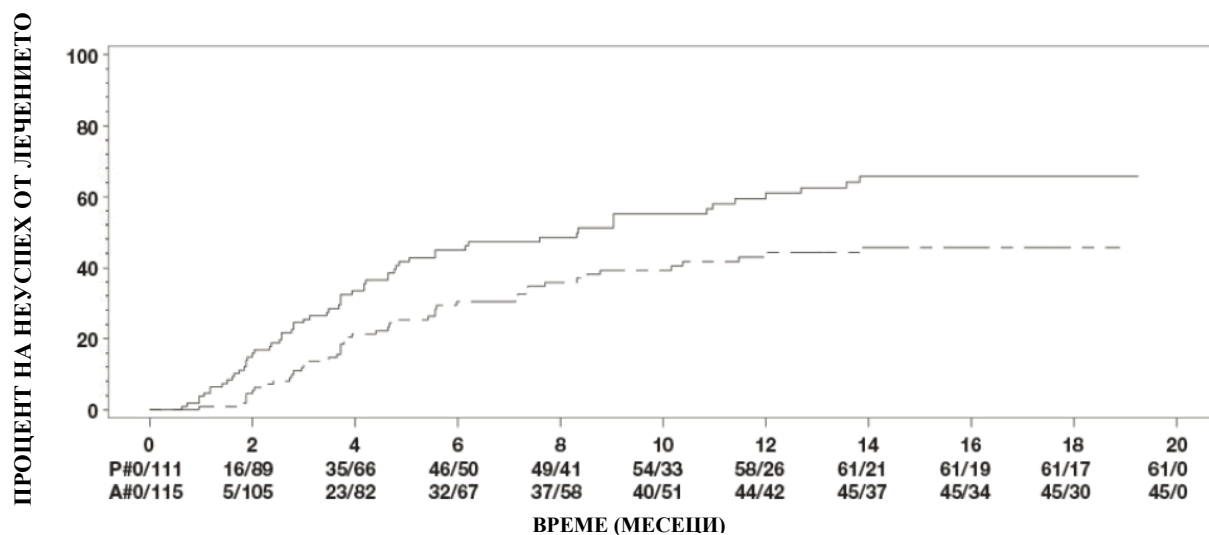
^a KP (коефициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни рискове с отчитане на лечението като фактор.

^b Двустранна P-стойност от log-rank тест.

^b NE = не може да се определи. При по-малко от половината от рисковите участници се наблюдава 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)





Проучване Лечение Плацебо Адалимумаб

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 диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 364 пациенти, 269 оценени пациенти (74%) достигат 78 седмици на отворено 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 $\leq 0,5+$), които приемат кортикостероид с 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 по принцип са сходни с тези резултати, но броят на включените участници намалява след този период. Като цяло сред пациентите, които прекратяват участието си, 18% прекратяват 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 резултати, 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 превъзходство 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

По време на лечението с адалимумаб може да се развият антитела срещу адалимумаб. 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.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в две проучвания (пЮИА-I и 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, двойнослепо, паралелно-групово проучване при 171 деца (на възраст 4–17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са стратифицирани в две групи, лекувани с МТХ (метотрексат) или нелекувани с МТХ. Пациентите от стратата 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 приложение на проучваното лекарство. Пациентите са останали на постоянна доза нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или преднизон ($\leq 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти приемат 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 20.

Таблица 20. 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 (Американската колегия по ревматология) в седмица 16, са преценени като подходящи за рандомизиране в двойно-сляпата (DB) фаза и приемат или адалимумаб 24 mg/m² до максимум 40 mg, или плацебо през седмица в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са дефинирани като $\geq 30\%$ влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR в ≥ 2 активни стави и $> 30\%$ подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение.

Таблица 21. Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

Страта	MTX		Без MTX	
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, двойнослепо	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) ⁶	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^B

Страта	MTX		Без MTX	
Фаза				
Медиана на времето до изостряне на заболяването	> 32 седмици	20 седмици	> 32 седмици	14 седмици

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

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Сред повлияните в седмица 16 ($n = 144$) педиатричните отговори 30/50/70/90 по ACR (PedACR30/50/70/90) се задържат в продължение на до шест години във фаза OLE при пациентите, които приемат 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 лекувани 6 или повече години.

Като цяло, обобщените отговори са по-добри и по-малко пациенти са развили антитела при лечение с комбинацията на адалимумаб и MTX, в сравнение със самостоятелното приложение на адалимумаб. Вземайки предвид тези резултати, адалимумаб се препоръчва в комбинация с MTX и като монотерапия при пациенти, при които приложението на MTX не е подходящо (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 получават адалимумаб като единична доза чрез подкожно инжектиране 24 mg/m^2 телесна повърхност (BSA) до максимум от 20 mg всяка втора седмица в продължение на поне 24 седмици. Повечето участници по време на проучването използват съпътстващо MTX, като по-рядко се съобщава за употреба с кортикостероиди или с НСПВС.

PedACR30 отговорът на 12-тата и 24-тата седмица е съответно 93,5% и 90,0%, като е приложен подхода на наблюдаваните данни. Съотношенията 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 ACR 30 отговори се поддържат до 60 седмици в OLE фаза при пациенти, които получават адалимумаб 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/m^2 телесна повърхност (BSA) адалимумаб до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от отворен (OL) период, по време на който пациентите получават 24 mg/m^2 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. Подобреното 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 подобрение 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.

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Ефикасността на адалимумаб е оценявана в едно рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано проучване на 114 педиатрични пациенти от 4-годишна възраст с тежък хроничен псориазис с плаки (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). В 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 MTX.

Таблица 22. Резултати за ефикасност при псориазис с плаки при педиатрични пациенти след 16 седмици

	MTX^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 MTX = метотрексат

^b P = 0,027, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX

^b P = 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 двойно-сляп период: PASI 75 отговор при 78,9% (15 от 19 лица) и PGA „чисто“ или „минимално“ при 52,6% (10 от 19 лица).

В отворения 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 пациенти в юношеска възраст 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 лекарствените ефекти 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 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 за CD (включително кортикостероиди и/или имуномодулатор). 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 23.

Таблица 23. 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 24. Процентите на пациентите, прекратили лечение с кортикостероиди или имуномодулатори, са представени в таблица 25.

Таблица 24. Педиатрично проучване при 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 25. Педиатрично проучване при CD – прекратяване на лечение с 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

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица	Ниска доза 20/10 mg през седмица	Р стойност ¹
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 фистули, които са първоначално установени 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 наблюдавано и в двете терапевтични групи относно параметрите за качеството на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n = 100) от педиатричното проучване при 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 продължават да са 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 са оценени 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 конвенционална 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 двойносляпо 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 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 двойносляпо 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 в 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 ефикасността

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 Mayo (Full Mayo Score) (дефинирана като скор по Mayo ≤ 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 двойно-сляпа индукционна група с адалимумаб са представени в таблица 26.

Таблица 26: Клинична ремисия според PMS на 8 седмици

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

^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

^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

^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 понижение на скор по Mayo ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ от изходното ниво) при пациентите с отговор на седмица 8, оздравяване 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 дялът 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 27).

Таблица 27. Резултати за ефикасността на 52 седмици

	Адалимумаб^a Максимално 40 mg през седмица N = 31	Адалимумаб^b Максимално 40 mg през седмица N = 31
Пациенти с клинична ремисия на седмица 8 според PMS	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)

	Адалимумаб^а Максимално 40 mg през седмица N = 31	Адалимумаб^б Максимално 40 mg през седмица N = 31
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 PMSв	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) през седмица

^в При пациенти, получаващи съпътстващи кортикостероиди на изходното ниво

Забележка: Пациентите, които са с липсващи стойности на седмица 52 или са рандомизирани да получат 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 28).

Таблица 28. 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
Клинична ремисия според PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
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 от максимално 40 mg (0,6 mg/kg) всяка седмица.

Увеит при педиатрични пациенти

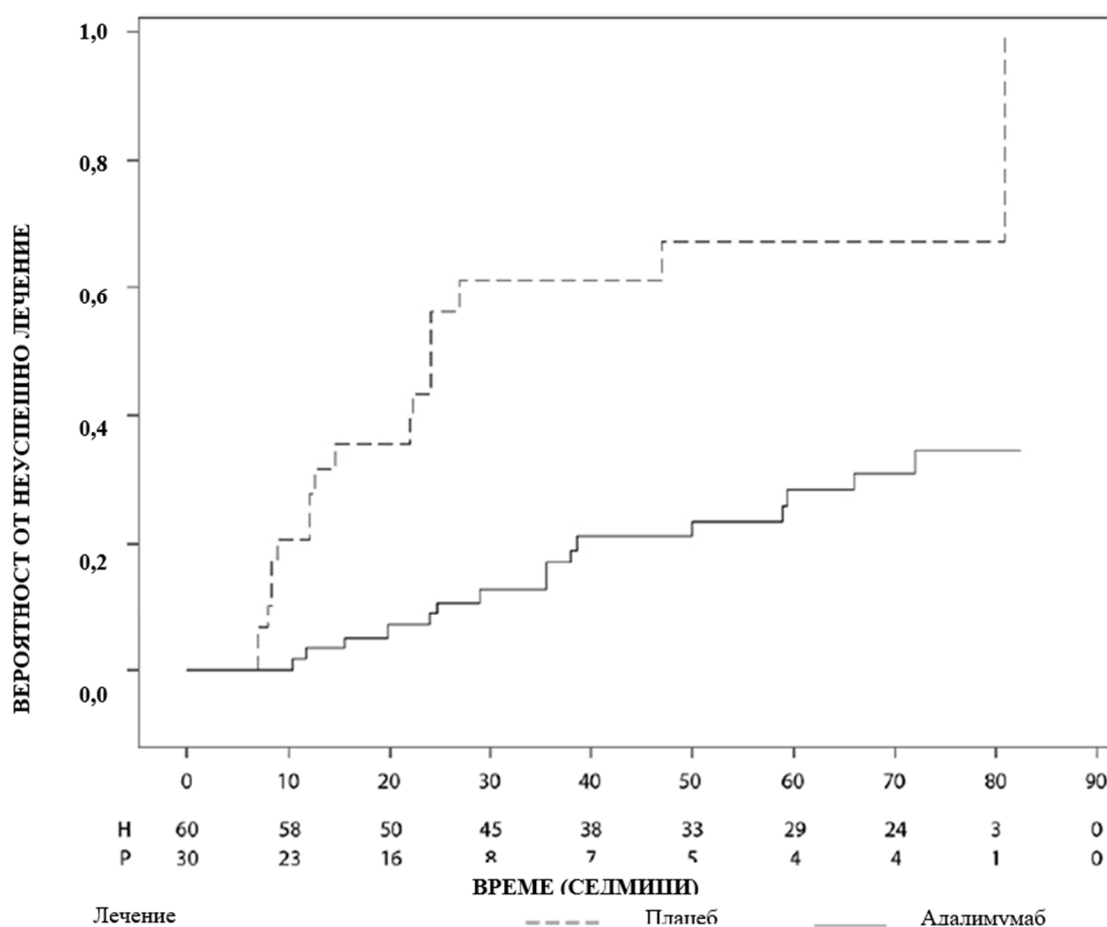
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойно-замаскирано, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите приемат 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 подобрение 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 значимо забавя времето до неуспех от лечението в сравнение с плацебо (вж. фигура 2, $P < 0,0001$ от log rank тест). Медианата на време до неуспех от лечението е 24,1 седмици за пациентите, третирани с плацебо, докато медианата на време до неуспех от лечението не е установимо при пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като при по-малко от половината от тези участници се наблюдава неуспех от лечението. Адалимумаб значимо намалява риска от неуспех от лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от HR (коефициент на риска = 0,25 [95% ДИ: 0,12, 0,49]).

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



Забележка: Р = плацебо (брой в риск); Н = адалимумаб (брой в риск).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на 24 mg/m^2 (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 $5,6 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (102% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $10,9 \pm 5,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (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/m^2 , средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в стационарно състояние са $6,0 \pm 6,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (101% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $7,9 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (71,2% CV) при съпътстващо приложение на метотрексат.

След приложението на 24 mg/m^2 (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 $8,8 \pm 6,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $11,8 \pm 4,3 \text{ } \mu\text{g/ml}$ при съпътстващо приложение на метотрексат.

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

Експозицията на адалимумаб при пациенти в юношеска възраст с ГХ се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (педиатричен псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Chron при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Препоръчителната схема на дозиране 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 от 40 mg всяка седмица.

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в отворено 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 ($\pm$ SD) на най-ниските концентрации на серумния адалимумаб, постигнати в седмица 4, са $15,7 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и $10,6 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

За пациентите, които остават на рандомизираната си терапия, средните стойности ($\pm$ SD) на най-ниските концентрации на адалимумаб в седмица 52 са $9,5 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ за групата на стандартна доза и $3,5 \pm 2,2$ $\mu\text{g/ml}$ за групата на ниска доза. Средните най-ниски концентрации се задържат при пациентите, които продължават да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на приложение през седмица до ежеседмична схема на приложение, средните ($\pm$ SD) серумни концентрации на адалимумаб в седмица 52 са $15,3 \pm 11,4$ $\mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, седмично) и $6,7 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, седмично).

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 пациенти, които получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица, средната ($\pm$ SD) най-ниска серумна концентрация в стационарно състояние на адалимумаб е $15,7 \pm 5,60$ $\mu\text{g/ml}$ на седмица 52.

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 Chron при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Няма данни за клинична експозиция при приложение 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

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните изпитвания при пациенти с ЮИА (pJA 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% CI: 1 – 6 $\mu\text{g/ml}$).

Връзката експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен псориазис с плаки 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% CI 0,4 – 47,6 и 1,9 – 10,5).

Възрастни

След подкожно приложение на единична доза от 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Средната абсолютна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след единична подкожна доза от 40 mg, е 64%. След единични интравенозни дози 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 между 5 и 6 литра, а средният терминален полуживот е около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит варира 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 около 5 µg/ml (без съпътстващо приложение на метотрексат) и съответно 8 до 9 µg/ml (при съпътстващо приложение 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 по време на монотерапия с адалимумаб 40 mg през седмица, средната минимална концентрация в стационарно състояние е 5 µg/ml.

При възрастни пациенти с гноен хидраденит 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 µg/ml в седмица 2 и седмица 4. Средните най-ниски концентрации в стационарно състояние от седмица 12 до седмица 36 са приблизително 8 до 10 µg/ml по време на лечението с адалимумаб 40 mg всяка седмица.

При пациенти с болестта на Chron натоварващата доза от 80 mg адалимумаб през седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб през седмица 2, постига най-ниска концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 5,5 µg/ml по време на индукционния период. Натоварваща доза от 160 mg адалимумаб през седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб през седмица 2, постига най-ниска концентрация на серумния адалимумаб приблизително 12 µg/ml по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Chron, приемали поддържаща доза от 40 mg адалимумаб през седмица, се наблюдават най-ниски нива в стационарно състояние от около 7 µg/ml.

При възрастни пациенти с увеит натоварваща доза от 80 mg адалимумаб на седмица 0, последвана 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, приемащи 40 mg всяка седмица (включително възрастни пациенти с РА, ГХ, УК, CD или псориазис, юноши с ГХ и педиатрични пациенти ≥ 40 kg с CD и УК).

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, AAA) са по-ниски при пациенти с измерими анти-адалимумаб антитела (AAA).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Адалимумаб не е 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 приложение, токсичност при многократно приложение и генотоксичност.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов хидрохлорид монохидрат
Захароза
Динатриев едетат дихидрат
L-метионин
Полисорбат 80
Вода за инжекции

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

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Флаконът Amsparity за еднократна употреба може да се съхранява при температура до максимум 30°C за период до 30 дни. Флаконът трябва да бъде защитен от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор във флакон за еднократна употреба (стъкло тип I), с гумена запушалка, алуминиева обкатка и отчупваща се пломба.

1 опаковка от 2 кутии, всяка съдържаща:

1 флакон (0,8 ml стерилен разтвор), 1 празна стерилна спринцовка за инжекции, 1 игла,
1 адаптор за флакон и 2 тампона, напоени 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1415/002

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

Дата на първо разрешаване: 13 февруари 2020 г.
Дата на последно подновяване: 19 септември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка еднодозова предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка еднодозова предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

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

Помощни вещества с известно действие

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор съдържа 0,16 mg полисорбат 80 във всяка 0,8 ml еднодозова предварително напълнена спринцовка и еднодозова предварително напълнена писалка, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен до много светлокафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Amsparity в комбинация с метотрексат е показан за:

- лечение на умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращите болестта антиревматоидни лекарства, включително метотрексат е недостатъчен.
- лечение на тежка, активна и напреднала форма на ревматоиден артрит при възрастни, нелекувани преди това с метотрексат.

Amsparity 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 активност, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Amsparity 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 болестта антиревматоидни лекарства (DMARDs) е бил недостатъчен. Amsparity 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

Amsparity 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)

Amsparity е показан за лечение на възрастни с тежка активна форма на анкилозиращ спондилит, когато отговорът към стандартната терапия е недостатъчен.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

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

Псориатичен артрит

Amsparity е показан за лечение на активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифицираща болестта антиревматоидна лекарствена терапия, е бил недостатъчен. Доказано е, че адалимумаб намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане, измерено с рентгеново изследване при пациенти с полиартикуларен симетричен подтип на заболяването (вж. точка 5.1) и подобрява физическата активност.

Псориазис

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

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Amsparity е показан за лечение на тежък хроничен псориазис с плаки при деца и юноши от 4-годишна възраст, които са се повлияли недостатъчно или са неподходящи за локална терапия и фототерапии.

Гноен хидраденит

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

Болест на Crohn

Amsparity 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

Amsparity е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Chron 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

Amsparity е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти, които имат недостатъчен отговор на стандартната терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-МП) или азатиоприн (АЗА), или имат непоносимост, или медицински противопоказания за подобна терапия.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Amsparity е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при педиатрични пациенти (на възраст от 6 години), които имат недостатъчен отговор на стандартната терапия, включваща кортикостероиди и/или 6-меркаптопурин (6-МП) или азатиоприн (АЗА), или имат непоносимост или медицински противопоказания за подобни терапии.

Увеит

Amsparity е показан за лечение на неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит при възрастни пациенти, които са имали неадекватен отговор към кортикостероиди, при пациенти, при които е необходимо да се избягват кортикостероиди, или при които лечението с кортикостероиди е неподходящо.

Увеит при педиатрични пациенти

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

След подходящо обучение в техниката за инжектиране пациентите могат да си инжектират сами Amsparity, ако лекарят сметне това за уместно и при съответно медицинско проследяване, когато е необходимо.

По време на лечението с Amsparity е наложително оптимизирането на съпътстващите терапии (напр. с кортикостероиди и/или имуномодулатори).

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Amsparity за възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб, прилаган през седмица като единична доза чрез подкожно инжектиране. По време на лечението с Amsparity трябва да се продължи приложението на метотрексат.

По време на лечението с Amsparity може да продължи приложението на глюкокортикостероиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или аналгетици. По отношение на комбинацията с други модифициращи болестта антиревматоидни лекарства освен метотрексат вижте точки 4.4. и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, при които отговорът към терапията с Amsparity 40 mg през седмица е понижен, 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 се постига обикновено в рамките на 12-седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде преоценено.

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Прекъсване на лечението

Може да е необходимо прекъсване на лечението, например преди хирургична интервенция или при възникване на сериозна инфекция. Наличните данни предполагат, че повторното приложение на адалимумаб след 70-дневно или по-продължително прекъсване води до същата степен на клиничен отговор и подобен профил на безопасност, както преди прекъсване на лечението.

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

Препоръчителната доза Amsparity за пациенти с анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС и псориатичен артрит е 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като единична доза чрез подкожно инжектиране.

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

Псориазис

Препоръчителната доза Amsparity за възрастни пациенти е първоначална доза от 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, една седмица след първоначалната доза.

Продължителната терапия над 16 седмици трябва внимателно да бъде преоценена при пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период.

След 16 седмици пациентите с недостатъчен отговор към Amsparity 40 mg през седмица, може да имат положителен ефект от повишаването на дозата до 40 mg седмично или 80 mg през седмица. Ползите и рисковете от продължителната терапия с 40 mg седмично 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.

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Гноен хидраденит

Препоръчителната доза Amsparity за възрастни пациенти с гноен хидраденит (ГХ) е 160 mg първоначално в ден 1 (приложени като четири 40 mg инжекции в един ден или като две 40 mg инжекции на ден в два последователни дни), последвано от 80 mg две седмици по-късно в ден 15 (приложени като две 40 mg инжекции в един ден). След две седмици (ден 29) да се продължи с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица (приложени като две инжекции по 40 mg в един и същи ден). Ако е необходимо, пролагането на антибиотици може да продължи по време на лечението с Amsparity. Препоръчително е пациентите да правят локално антисептично почистване на лезиите от ГХ ежедневно по време на лечението с Amsparity.

Продължителната терапия над 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 Amsparity 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица (вж. точка 5.1).

Ползиата и рискът от продължително дългосрочно лечение трябва да се оценяват периодично (вж. точка 5.1).

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Болест на Crohn

Препоръчителната индукционна схема на приложение на Amsparity при възрастни пациенти с умерена до тежка форма на болестта на Crohn е 80 mg в седмица 0, последвани от 40 mg в седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 160 mg в седмица 0 (приложени като четири инжекции по 40 mg в рамките на един ден или като две инжекции по 40 mg на ден в рамките на два последователни дни), последвани от 80 mg в седмица 2 (приложени като две инжекции по 40 mg в един и същи ден), със съзнанието, рискът от нежелани лекарствени събития е по-висок при приложение на по-висока индукционна доза.

След индукционното лечение, препоръчителната доза е 40 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Алтернативно, ако пациентът е прекратил терапията с Amsparity, но възникнат признаци и симптоми на заболяването, лечението с Amsparity може да бъде подновено. Налице е твърде ограничен опит относно подновяването на терапията след повече от 8 седмици от последния прием.

По време на поддържащата терапия дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към терапията с Amsparity 40 mg през седмица, може да имат полза от повишаване на дозата до 40 mg Amsparity 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. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна схема на приложение на Amsparity при възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg в седмица 0 (приложени като четири инжекции по 40 mg в един ден или като две инжекции по 40 mg на ден в рамките на два последователни дни) или 80 mg в седмица 2 (приложени като две инжекции по 40 mg в един и същи ден). След индукционното лечение, препоръчителната доза е 40 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране.

По време на поддържащата терапия дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

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

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се достига в рамките на 2 – 8 седмици от лечението. Лечението с Amsparity не трябва да продължава при пациенти, при които няма отговор в този времеви период.

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Увеит

Препоръчителната доза Amsparity за възрастни пациенти с увеит е първоначална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Има ограничен опит относно започване на лечение само с Amsparity. Лечението с Amsparity може да започне в комбинация с кортикостероиди и/или с други имуномодулатори от небиологичен произход. Дозите на съпътстващите кортикостероиди могат да бъдат намалявани постепенно в съответствие с клиничната практика две седмици след началото на лечението с Amsparity.

Препоръчително е ползите и рисковете от продължително дългосрочно лечение да се оценяват на годишна база (вж. точка 5.1).

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

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

Тегло на пациента	Схема на приложение
10 kg до < 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-седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

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

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Артрит, свързан с ентезит

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

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

Тегло на пациента	Схема на приложение
15 kg до < 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.

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

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

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Amsparity при пациенти с псориазис с плаки на възраст от 4 до 17 години зависи от телесното тегло (таблица 3). Amsparity се прилага чрез подкожно инжектиране.

Таблица 3. Доза Amsparity при педиатрични пациенти с псориазис с плаки

Тегло на пациента	Схема на приложение
15 kg до < 30 kg	Първоначалната доза от 20 mg, последвана от 20 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза
≥ 30 kg	Първоначалната доза от 40 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза

Продължаването на терапията повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не се е повлиял през този период от време.

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

Безопасността на адалимумаб при педиатрични пациенти с псориазис с плаки е оценена в продължение на средно 13 месеца.

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

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

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

Няма клинични изпитвания с адалимумаб при пациенти в юношеска възраст с ГХ. Дозировката на адалимумаб при тези пациенти е била определена на база фармакокинетично моделиране и симулация (вж. точка 5.2).

Препоръчителната доза Amsparity е 80 mg в седмица 0, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1, прилагани чрез подкожна инжекция.

При пациенти в юношеска възраст с неадекватен отговор към Amsparity 40 mg през седмица може да се обмисли увеличение на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Ако е необходимо, прилагането на антибиотици може да продължи по време на лечението с Amsparity. Препоръчително е пациентите да правят локално антисептично почистване на лезии от ГХ ежедневно по време на лечението с Amsparity.

Продължителната терапия над 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 Amsparity може да започне отново, когато е подходящо.

Ползата и рискът от продължително дългосрочно лечение трябва да се оценяват периодично (вж. данни при възрастни в точка 5.1).

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

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Болест на Chron при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Amsparity при пациенти с болестта на Chron, на възраст от 6 до 17 години зависи от телесното тегло (таблица 4). Amsparity се прилага чрез подкожно инжектиране.

Таблица 4. Доза Amsparity при педиатрични пациенти с болест на Chron

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започната на седмица 4
< 40 kg	40 mg на седмица 0 и 20 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор и като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с приложение на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2	20 mg през седмица
≥ 40 kg	80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор и като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с приложение на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: 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.

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Amsparity при пациенти на възраст от 6 до 17 години с улцерозен колит е базирана на телесното тегло (таблица 5). Amsparity се прилага чрез подкожно инжектиране.

Таблица 5. Доза Amsparity за педиатрични пациенти с улцерозен колит

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започната в Седмица 4*
< 40 kg	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	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 приемат Amsparity, трябва да продължат тяхната предписана поддържаща доза.

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

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

Amsparity може да се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и/или друг вид форма в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Amsparity при педиатрични пациенти с увеит на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (таблица 6). Amsparity се прилага чрез подкожно инжектиране.

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

Таблица 6. Доза Amsparity при педиатрични пациенти с увеит

Тегло на пациента	Схема на приложение
< 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 Amsparity, 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 Amsparity при деца на възраст < 6 години (вж. точка 5.2).

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

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

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Начин на приложение

Amsparity се прилага чрез подкожно инжектиране. Пълни инструкции за употреба са дадени в листовката за пациента.

Amsparity може да се предлага в различно количество на активното вещество в дозова единица и/или друг вид опаковка.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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 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 Amsparity. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до четири месеца, проследяването трябва да продължи през целия този период.

Лечението с Amsparity 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 райони с висок риск за заболяване от туберкулоза или ендемични микози, като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза, рискът и ползата от лечението с Amsparity трябва да бъдат обмислени преди започване на лечението (вж. *Други опортюнистични инфекции*).

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Amsparity, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на Amsparity трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Изисква се повишено внимание, когато лекарите обмислят приложение на Amsparity 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

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

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

Туберкулоза

Съобщава се за случаи на реактивиране на туберкулоза, включително и на ново начало на туберкулоза при пациенти, приемащи адалимумаб. Съобщенията включват случаи на белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на лечението с Amsparity 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 за туберкулоза или възможна предхождаща експозиция на хора с активна туберкулоза и предхождаща и/или настояща имunosupресивна 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, лечението с Amsparity не трябва да се започва (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 бъде започнато подходящо лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозна профилактична терапия преди започване на лечението с Amsparity, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Amsparity 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 адалимумаб, се срещат случаи на реактивиране на туберкулоза. Някои пациенти, които са успешно лекувани за активна туберкулоза, развиват 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 Amsparity 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, приемащи адалимумаб. Тези инфекции не са консистентно разпознавани при пациенти, приемащи TNF-антагонисти, и това води до закъснение в приложението на подходящото лечение, понякога водещо до летален изход.

При 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 приложението на Amsparity трябва да бъде своевременно преустановено. Диагностицирането и приложението 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

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, е възникнала реактивация на хепатит В. При някои случаи се е стигнало до летален изход. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с Amsparity. 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 HBV, които се нуждаят от лечение с Amsparity, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни лекарства в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, Amsparity трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително адалимумаб, са били свързани с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или рентгенографски данни за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражняват повишено внимание при обмисляне приложението на Amsparity при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обсъди прекратяване на приема на Amsparity. Има установена връзка между интермедиерния увеит и демиелинизиращите заболявания на централната нервна система. При пациенти с неинфекциозен интермедиерен увеит трябва да се извършва неврологична оценка преди започването, както и редовно по време на лечението с Amsparity, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб, са редки по време на клиничните проучвания. Алергични реакции, които не са сериозни и са свързани с адалимумаб, са нечести по време на клиничните проучвания. Получени са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия, след приложение на адалимумаб. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция приложението на Amsparity трябва незабавно да се преустанови и да се започне съответното лечение.

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са на лечение с адалимумаб, 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 лимфопрролиферативни 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 лекуваните с контрола пациенти. Въпреки това, случаите са редки. В постмаркетинговия период 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.

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които летални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението $\leq$ 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са лимфоми. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

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 с летален изход. Някои от тези хепатолиенални Т-клетъчни лимфоми, свързани с адалимумаб, са възникнали при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или 6-меркаптопурин с адалимумаб. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Amsparity (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 повишено внимание при лечението с адалимумаб 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 Amsparity. Съобщавани са също меланом и меркел-клетъчен карцином при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително адалимумаб (вж. точка 4.8).

В експлораторно клинично проучване, оценяващо приложението 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, локализирани предимно в белите дробове или в областта на главата и шията, при пациентите лекувани с инфликсимаб, в сравнение с лекуваните с контрола пациенти. Всички пациенти са с анамнестични данни за тежка системна злоупотреба с тютюнопушене. Следователно, трябва да се упражни повишено внимание при приложение на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради системна злоупотреба с тютюнопушене.

От наличните данни не е известно дали лечението с адалимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. Всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (например, пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит), или с анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва да бъдат скринирани за дисплазия регулярно преди терапията и в хода на заболяването. Тази оценка трябва да включва колоноскопия и биопсии според местните препоръки.

Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия са съобщавани с TNF-антагонисти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения), са съобщени при адалимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, предполагащи кръвна дискразия (например постоянно висока температура, поява на синини, кръвене, бледност), докато са на лечение с Amsparity. Преустановяването на лечението с Amsparity трябва да се обмисли при пациенти с потвърдени значими хематологични отклонения.

Ваксинации

В клинично проучване, обхващащо 226 възрастни участници с ревматоиден артрит, които са лекувани с адалимумаб или плацебо, са наблюдавани сходни антияло-отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната ваксинация срещу грипен вирус. Няма данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи адалимумаб.

Препоръчва се педиатричните пациенти да приключат, по възможност, с всички имунизации съгласно настоящия имунизационен календар, преди започване на лечението с адалимумаб.

На пациентите, на които се прилага адалимумаб може да се поставятвсякакъв друг вид ваксини, освен живи ваксини. Прилагането на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) 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.

Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване с 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 адалимумаб. Amsparity трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Amsparity е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Amsparity трябва да се преустанови при пациенти, които развиват нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

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

Едновременно приложение на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания с едновременно приложение на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерцепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното приложение на етанерцепт. Поради естеството на нежеланите реакции, наблюдавани при комбинираната терапия с етанерцепт и анакинра, сходна токсичност би могла да произтече и от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Ето защо, не се препоръчва комбинацията на адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.5).

Съпътстващото приложение на адалимумаб с други биологични DMARDS (например анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва, поради вероятно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаимодействия (вж. точка 4.5).

Хирургия

Налице е ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с адалимумаб. Ако се планира хирургична интервенция трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Amsparity, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Налице е ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават адалимумаб.

Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор към лечението на болестта на Chron, може да показва наличие на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че адалимумаб не влошава или 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. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте ваксинации по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа полисорбат 80. Amsparity 40 mg инжекционен разтвор съдържа 0,16 mg полисорбат 80 във всяка 0,8 ml еднодозова предварително напълнена спринцовка и еднодозова предварително напълнена писалка, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml полисорбат 80. Полисорбат 80 може да предизвика реакции на свръхчувствителност.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,8 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориатичен артрит, приемащи адалимумаб като монотерапия и такива на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато адалимумаб се дава едновременно с метотрексат, образуването на антитела е по-ниско, в сравнение с приложението 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 Amsparity и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4 „Едновременно приложение на биологични DMARDS или TNF-антагонисти“).

Комбинацията на Amsparity и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4 „Едновременно приложение 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 Amsparity.

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2 100) бременни жени с раждане на живо дете с експозиция на адалимумаб, включително повече от 1 500 бременности, с експозиция на адалимумаб през първия триместър, които не показват повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Chron (CD), лекувани с адалимумаб поне през първия триместър и 120 жени с РА или CD, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е честотата на големи вродени дефекти. Честотата на бременностите, 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 CD, лекувани с адалимумаб и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с CD (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 CD. 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 съобщавани 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. БЦЖ ваксина) 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. Когато се приема перорално, имуноглобулин G протеините се подлагат на чревна протеолиза и имат ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмените новородени/кърмачета. Следователно Amsparity може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са налични предклинични данни за ефекта на адалимумаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Адалимумаб може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Amsparity (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 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 Chron, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6 089 пациенти, получаващи адалимумаб, и 3 801 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 адалимумаб и 5,4% при пациентите, лекувани с контрола.

Най-често съобщаваните 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.

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

Летални 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.

Съобщавани 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-органни класове 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). 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. Със звездичка (*) в колоната за системно-органи класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена 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 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, херпес на устната кухина и инфекции на зъбите), инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), гъбични инфекции, ставни инфекции

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
	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 (вкл. 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 (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) 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

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза ¹ , васкулит
	Редки	Анафилаксия ¹
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни окончания
	Нечести	Мозъчносъдови инциденти ¹ , тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизираци 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-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробна емболия ¹ , интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив ¹
	Редки	Пулмонална фиброза ¹
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, sicca syndrome (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на черво ¹
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит повторно активиране на хепатит В ¹ автоимунен хепатит ¹
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност ¹

Системо-органични 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 синини (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алопеция ¹ , пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване, поява на белези
	Редки	Мултиформен еритем 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 креатинфосфокиназата 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

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
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 телло ²
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

* 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 теллото 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 теллото 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 при пациенти с ГХ, лекувани с адалимумаб ежеседмично, е в съответствие с познатия 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 проучвания при деца и възрастни 12,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, развиват 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 1,51 на пациенто-година при пациентите, лекувани с адалимумаб, и 1,46 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола. Инфекциите са предимно назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит. Повечето пациенти продължават лечението с адалимумаб след отшумяване на инфекцията.

Честотата на сериозните инфекции е 0,04 на пациенто-година при пациентите, лекувани с адалимумаб, и 0,03 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола.

При контролираните и отворени проучвания при деца и възрастни с адалимумаб са съобщавани сериозни инфекции (включително летални инфекции, които са възникнали 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 възникват през първите осем месеца след започване на лечението и може да отразяват повторна поява на латентното заболяване.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациенто-години по време на клинични проучвания с 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 пациенто-години по време на клинични проучвания с адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Chron. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациенто-години по време на клинично изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с хроничен псориазис с плаки. 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 пациенто-години, по време на клинично 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 Chron, 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 1 000 пациентогодини сред 5 291 лекувани с адалимумаб пациенти спрямо честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациентогодини сред 3 444 лекувани с контрола 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 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с контрола пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином възниква с честота (95% доверителен интервал) от 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 лекуваните с контрола пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с

адалимуаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с контрола пациенти.

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

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, спонтанно съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 2,7 на 1 000 пациенто-години терапия. Спонтанно съобщените честоти за немеланомните форми на кожен рак и лимфомите 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 адалимуаб (вж. точка 4.4).

Автоантитела

При проучвания I – V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания за 11,9% от пациентите, лекувани с адалимуаб, и за 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщени положителни нива в седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с адалимуаб пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориаитичен артрит, развиват клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупус-подобен синдром. Пациентите се подобряват след преустановяване на лечението. Нито един пациент не развива лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимуаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориаитичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с адалимуаб пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани клинични изпитвания фаза 3 на адалимуаб 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 $ALT \geq 3 \times ULN$ е наблюдавано при 6,1% от пациентите, лекувани с адалимуаб, и при 1,3% от пациентите на лечение с контрола. Повечето случаи на повишение на ALT възникват при съпътстваща употреба с метотрексат. Не е наблюдавано повишение на $ALT \geq 3 \times ULN$ при клиничното изпитване фаза 3 на адалимуаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимуаб при пациенти с болест на Chron и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) настъпва при 0,9% от лекуваните с адалимуаб пациенти и при 0,9% от лекуваните с контрола пациенти.

В клинично проучване фаза 3 на адалимуаб при педиатрични пациенти с болест на Chron, в което е оценена ефикасността и безопасността на две съобразени с телесното тегло схеми на поддържаща доза, след съобразено с телесното тегло индукционно лечение с продължителност

до 52 седмици, настъпва повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) при 2,6% (5/192) от пациентите, като 4 от тях приемат съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

В контролирани проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с псориазис с плаки с контролен период от 12 до 24 седмици, настъпва повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) при 1,8% от лекуваните пациенти с адалимумаб и при 1,8% от лекуваните с контрола пациенти.

Не е наблюдавано повишение на $ALT \geq 3 \times ULN$ в клиничното изпитване фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с псориазис с плаки.

В контролирани клинични проучвания с адалимумаб (начални 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 гноен хидраденит, с продължителност на контролния период, варираща от 12 до 16 седмици, повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ настъпва при 0,3% от пациентите, лекувани с адалимумаб и при 0,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани проучвания на адалимумаб (начални дози 80 mg в седмица 0, следвани от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици с медианна експозиция от съответно 166,5 дни при пациенти, лекувани с адалимумаб, и 105,0 дни при пациенти, лекувани с контрола, съответно увеличение на стойностите на $ALT \geq 3 \times ULN$ са настъпили при 2,4% от пациентите на адалимумаб и при 2,4% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролираното фаза 3 изпитване на адалимумаб при пациенти с педиатричен улцерозен колит ($N = 93$), оценяващо ефикасността и безопасността на поддържаща доза от 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица ($N = 31$) и поддържаща доза от 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 от 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 проучвания пациентите с повишени ALT са асимптоматични, като в повечето случаи повишението е 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 на пациенти с болестта на Chron 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 приложение на 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-ограничаваща токсичност по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са 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

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

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 предизвикват ремоделиране на тъканите, водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след приложение на адалимумаб. При пациентите на лечение с адалимумаб 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 Chron, улцерозен колит и гноен хидраденит след лечение с адалимумаб. При пациенти с болестта на Chron 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 показват данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Адалимумаб е оценен при над 3 000 пациенти във всички клинични проучвания на ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на адалимумаб 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) оценява 271 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са на възраст ≥ 18 години, провели са неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен лекарствен продукт и са имали недостатъчен ефект от приложението 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 адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II на РА оценява 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са 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 болестта антиревматоидни лекарства.

Проучване III на РА оценява 619 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са на възраст ≥ 18 години и които са провели неуспешно лечение с метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg или непоносимост към 10 mg метотрексат, прилаган всяка седмица. В това проучване има три групи пациенти. Първата получава инжекции с 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 и инжекции с плацебо в алтернативните седмици. След приключване на първите 52 седмици, на 457 пациенти, включени във фазата на отворено продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб/метотрексат през седмица за период до 10 години.

Проучване IV на РА оценява главно безопасността при 636 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са на възраст ≥ 18 години. На пациентите е позволено или да не са лекувани досега с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства, или да останат на предшестващото си ревматологично лечение, при условие че то е стабилно за минимум 28 дни. Леченията включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлорокин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са рандомизирани за приложение 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 умерено до тежко изразен ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване оценява 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 отворено продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб през седмица за период до 10 години.

Първичната крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторичната крайна точка в проучване IV на РА е установяване 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 установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в седмица 52. Проучвания III и V на РА имат за допълнителна първична крайна точка в седмица 52 установяването на забавяне на прогресията на заболяването (според рентгенографски резултати). Проучване III на РА има 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 постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за приложението на доза 40 mg през седмица са обобщени в таблица 8.

Таблица 8. Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания (процент пациенти)

Отговор	Проучване I на РА ^{***}		Проучване II на РА ^{***}		Проучване III на РА ^{***}	
	Плацебо/ MTX ^в n = 60	Адалимумаб ^б /MTX ^в n = 63	Плацебо n = 110	Адалимумаб ^б n = 113	Плацебо /MTX ^в n = 200	Адалимумаб ^б /MTX ^в 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%

^а Проучване I на РА в 24 седмици, проучване II на РА в 26 седмици и проучване III на РА в 24 и 52 седмици

^б 40 mg адалимумаб, прилаган през седмица

^в MTX = метотрексат

^{**} p < 0,01, адалимумаб *спрямо* плацебо

В проучвания I-IV на РА, всички индивидуални компоненти на критериите на отговора по ACR (брой на болезнени 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 подобрени в седмици 24 или 26, в сравнение с плацебо. В проучване III на РА тези подобрения се задържат до 52 седмици.

Във фаза III на отворено разширение на проучване за РА, степента на отговора по ACR се задържа при повечето пациенти, които са проследени в продължение на до 10 години. От 207 пациенти, които са рандомизирани на 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 с отговор 20 по ACR, 72 пациенти (63,2%) са с отговор 50 по ACR и 41 пациенти (36%) са с отговор 70 по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 10 години. Сред тях 64 пациенти (79,0%) са с отговор 20 по ACR, 56 пациенти (69,1%) са с отговор 50 по ACR и 43 пациенти (53,1%) са с отговор 70 по ACR.

В проучване IV на РА отговор 20 по ACR на пациентите, лекувани с адалимумаб плюс стандартна терапия, е 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, достигат 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 води до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в седмица 52, като отговорите са запазени в седмица 104 (вж. таблица 9).

Таблица 9. Отговори по ACR в проучване V на РА (процент пациентите)

Отговор	MTX n = 257	Адалимуаб n = 274	Адалимуаб /MTX n = 268	р-стой ност ^а	р-стой ност ^б	р-стой ност ^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 монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимуаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^б р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимуаб и комбинираната терапия с адалимуаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^в р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимуаб и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

В отвореното 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, които са рандомизирани на адалимуаб 40 mg през седмица, 170 пациенти продължават на адалимуаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 10 години. Сред тях 154 пациенти (90,6%) имат отговор 20 по ACR, 127 пациенти (74,7%) имат отговор 50 по ACR и 102 пациенти (60,0%) имат отговор 70 по ACR.

В седмица 52, 42,9% от пациентите, които получават комбинирана терапия с адалимуаб/метотрексат, достигат 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 адалимуаб. Комбинираната терапия с адалимуаб/метотрексат е била клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапията с адалимуаб ($p < 0,001$) 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 сходен ($p = 0,447$). От 342 пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с адалимуаб или комбинирана терапия с адалимуаб/метотрексат, които вземат участие в отвореното продължение на проучването, 171 пациенти завършват 10-годишното лечение с адалимуаб. От тях за 109 пациенти (63,7%) се съобщава ремисия на 10-тата година.

Рентгенографски отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с адалимуаб пациенти са със средна продължителност на ревматоидния артрит от около 11 години, е направена рентгенографска 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 адалимуаб/метотрексат показват статистически значима по-малка рентгенографска оценена прогресия в 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите, получаващи само метотрексат (вж. таблица 10).

В отвореното продължение на проучване III на РА 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 адалимуаб през седмица, са оценени рентгенографски. От тях 48 пациенти не показват 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 оценени рентгенографски. От тях 40 пациенти не показват прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка.

Таблица 10. Средни рентгенографски 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% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и адалимумаб.

^c въз основа на ранков анализ

^d Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е оценено рентгенографски и изразено като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (вж. таблица 11).

Таблица 11. Средни рентгенографски 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 ^a	р-стойност ^b	р-стойност ^c
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 монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

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

^c р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб 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 значимо по-висок 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 отвореното продължение на проучване V на РА, средната промяна спрямо изходната стойност за година 10 в модифицирания общ резултат по Sharp е 10,8; 9,2 и 3,9 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 съответно 31,3%, 23,7% и 36,7%.

Качество на живот и физическа активност

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физическа активност са 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 предварително уточнена първична крайна точка в седмица 52 при проучване III на РА. Всички дозировки/схеми на приложение на адалимумаб в четирите проучвания показват 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 приложение 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 заболявания (FACIT), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

В проучване III на РА, повечето пациенти, при които е постигнато подобрене във физическата активност и са продължили лечението, подобренето се е задържало до седмица 520 (120 месеца) на откритото лечение. Подобрене в качеството на живот е 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, показват 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 задържа до седмица 104. От 250-те пациенти, завършили отвореното продължение на проучването, подобренията във физическата активност се задържат и през 10-те години от лечението.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Ефектът на адалимумаб 40 mg, прилаган през седмица, е оценен при 393 пациенти в две рандомизирани 24-седмични, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен анкилозиращ спондилит (средната изходна оценка за активността на заболяването [Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath - BASDAI] е 6,3 при всички групи), които имат недостатъчен отговор към стандартната терапия. Седемдесет и девет пациенти (20,1%) са лекувани съпътстващо с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства и 37 пациенти (9,4%) – с глюкокортикоиди. Заслепеният период е последван от отворен период, по времето на който пациентите получават адалимумаб 40 mg, прилаган през седмица, подкожно, в продължение на до 28 допълнителни седмици. Пациентите ($n = 215$, 54,7%), които не постигат оценка при анкилозиращ спондилит (ASAS) 20 на 12-та, 16-та, или 20-та седмица, получават по-рано открито адалимумаб 40 mg, през седмица, подкожно, и са разглеждани впоследствие като неотговорили на лечението при статистическите анализи на двойно-слепия период.

При по-голямото проучване I на АС при 315 пациенти, резултатите показват статистически значимо подобрене на признаците и симптомите на анкилозиращия спондилит при пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Значим отговор е отбелязан първо на седмица 2 и е поддържан през всичките 24 седмици (таблица 12).

Таблица 12. Отговор на лечението при плацебо-контролирано проучване при АС – проучване I – намаляване на признаците и симптомите

Отговор	Плацебо N = 107	Адалимумаб N = 208
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 анкилозиращ спондилит

^b Bath индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит

Пациентите, лекувани с адалимумаб, имат статистически значимо подобрене в седмица 12, което е поддържано до седмица 24, както според SF-36, така и според Въпросника за качеството на живот на пациенти с анкилозиращ спондилит [Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, ASQoL].

Сходни тенденции (не всички статистически значими) са наблюдавани и при по-малкото рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване II на АС при 82 възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС (nr-axSpA). Проучването nr-axSpA I оценява пациенти с активен nr-axSpA. Проучването nr-axSpA II е проучване с прекъсване на лечението при пациенти с активен nr-axSpA, които постигат ремисия по време на лечение с адалимумаб в отворено проучване.

Проучване nr-axSpA I

При проучването nr-axSpA I адалимумаб 40 mg, прилаган през седмица, е оценен при 185 пациенти в рандомизирано, 12-седмично двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 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 6,4 за пациенти, лекувани с адалимумаб, и 6,5 за тези на плацебо), които имат неадекватно повлияване или непоносимост към ≥ 1 нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или с противопоказание за НСПВС.

На изходно ниво, тридесет и три (18%) пациенти са лекувани съпътстващо с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства и 146 (79%) пациенти с НСПВС. 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 подобрение на признаците и симптомите на активен nr-axSpA, при пациенти, лекувани с адалимумаб, в сравнение с плацебо (таблица 13).

Таблица 13. Резултати за ефикасност при плацебо-контролирано проучване nr-axSpA I

Двойно-сляпо 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 ^h ЯМР сакроилиачните стави ^{г,и}	-0,6	-3,2**
SPARCC ЯМР гръбначен стълб ^{г,и}	-0,2	-1,8**

^a Оценка на Международно дружество по спондилоартрит

^b Bath индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит

^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

^й n = 82 плацебо и n = 85 адалимумаб

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

В отворено разширение, подобрението на признаците и симптомите е поддържано с терапия с адалимумаб до седмица 156.

Намаляване на възпалението

Значимо подобрение на признаците на възпаление, измерено с hs-CRP и ЯМР на сакроилиачните стави и гръбначния стълб, е поддържано при пациенти, лекувани с адалимумаб до съответно седмица 156 и седмица 104.

Качество на живот и физическа активност

Свързаното със здравето качество на живот и физическа активност са оценени с помощта на HAQ-S и SF-36 въпросници. От изходно ниво до 12-та седмица адалимумаб показва статистически значимо по-голямо подобрение в крайният резултат на HAQ-S, и при SF-36 резултат на физическата компонента (PCS), в сравнение с плацебо. Подобряване на качеството на живот и физическата активност е поддържано по време на отворено продължение до седмица 156.

Проучване nr-axSpA II

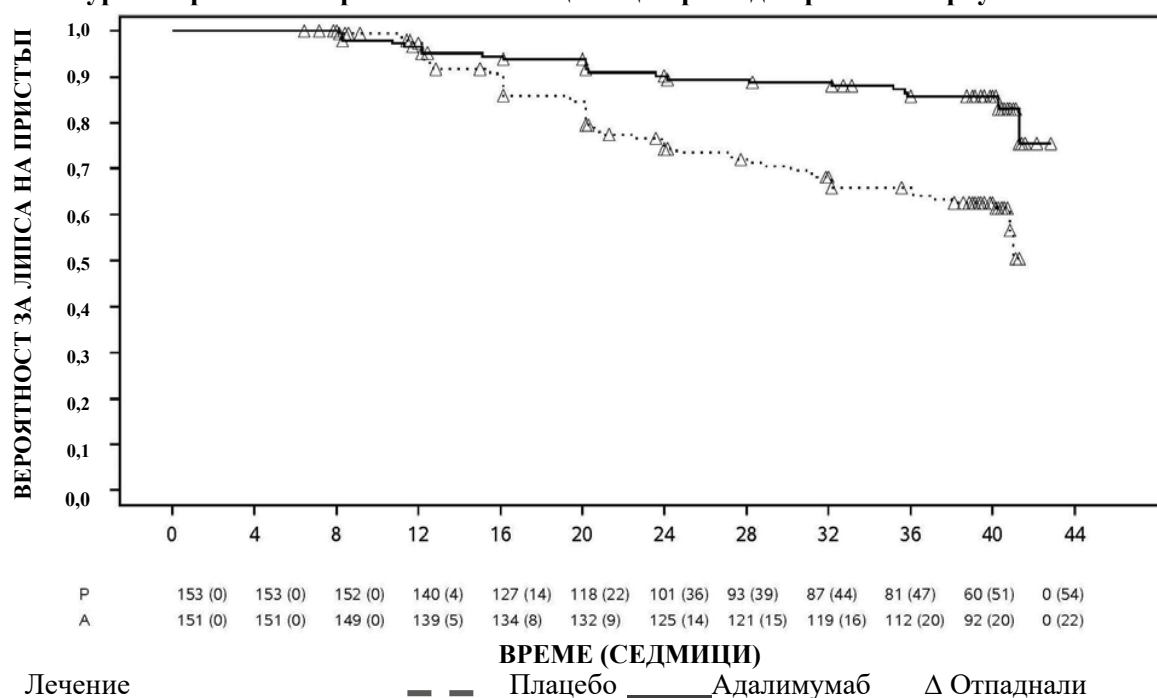
673 пациенти с активен nr-axSpA (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath (BASDAI) е 7.0]) с неадекватен отговор към ≥ 2 НСПВС или непоносимост или противопоказания за

НСПВС са включени в отворения период на проучването nr-axSpA II, през което време получават адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 28 седмици.

За тези пациенти има обективни доказателства за възпаление на сакроилиачните стави или гръбначния стълб, доказани с ЯМР или повишени нива на hs-CRP. Пациентите, които постигат стабилна ремисия в продължение на минимум 12 седмици (N = 305) (ASDAS < 1,3 на седмици 16, 20, 24 и 28) през открития период, в последствие са рандомизирани да получават или продължение на лечението с адалимумаб 40 mg през седмица (N = 152), или плацебо (N = 153) за допълнителен период от 40 седмици в условията на двойно-сляп плацебо-контролиран период (обща продължителност на проучването 68 седмици). На пациентите с пристъп на болестта по време на двойно-слепия период е разрешено спасително лечение с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на минимум 12 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност е делът на пациенти без пристъп на болестта до седмица 68 от проучването. Пристъп по определение е оценка по ASDAS $\geq 2,1$ при две последователни посещения през период от четири седмици. По-голяма част от пациентите, приемащи адалимумаб, не получават пристъп на болестта през двойно-слепия период, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо (70,4% спрямо 47,1%, $p < 0,001$) (фигура 1)

Фигура 1. Криви на Kaplan-Meier обобщаващи време до пристъп в проучване nr-axSpA II



Забележка: P = Плацебо (брой на пациенти в риск (пристъп)); A = Адалимумаб (брой на пациенти в риск (пристъп)).

От 68 пациенти с пристъп в групата с прекъсване на лечението, 65 пациенти завършват 12-седмично лечение със спасително приложение на адалимумаб, като от тях 37 (56,9%) се връщат в ремисия (ASDAS < 1,3) след 12-седмично възобновяване на лечението в отворено проучване.

До седмица 68 пациентите, получаващи продължително лечение с адалимумаб, показват статистически значимо по-голямо подобрение по отношение на признаците и симптомите на болестта – активен nr-axSpA, в сравнение с пациентите, прекъснали лечението в рамките на двойно-слепия период на проучването (таблица 14).

Таблица 14. Резултати за ефикасност при плацебо-контролиран период на проучване nr-axSpA II

Двойносляп отговор на седмица 68	Плацебо N = 153	Адалимумаб N = 152
ASAS ^{a,б} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,б} 40	45,8%	65,8%***
ASASa частична ремисия	26,8%	42,1%**
ASDASb Неактивно заболяване	33,3%	57,2%***
Частичен пристъп ^г	64,1%	40,8%***

^a Оценка на Международно дружество по спондилоартрит

^б Изходно ниво по определение е незаслепено изходно ниво, когато пациентите имат активно заболяване.

^в Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит

^г Частичен пристъп по определение е оценка по ASDAS $\geq 1,3$, но $< 2,1$ при две последователни посещения.

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

Псориатичен артрит

Адалимумаб 40 mg, прилаган през седмица, е проучен при пациенти с умерено до тежко изразен активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани проучвания, проучвания I и II на ПсА. Проучване I на ПсА с 24-седмична продължителност, обхваща 313 възрастни пациенти, с недостатъчен отговор към терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, от които приблизително 50% приемат метотрексат. Проучване II на ПсА с 12-седмична продължителност, обхваща 100 пациенти, с недостатъчен отговор към терапия с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства. При приключване и на двете проучвания, 383 пациенти са включени в отворено продължение на проучването, в което е прилагана 40 mg адалимумаб през седмица.

Няма достатъчно доказателства за ефикасността на адалимумаб при пациенти с подобен на псориатична артропатия анкилозиращ спондилит, поради малкия брой проучени пациенти.

Таблица 15. Отговори по ACR в плацебо-контролирани проучвания на псориатичен артрит (процент пациенти)

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%***	неприл.	неприл.
ACR 50				
Седмица 12	4%	36%***	2%	25%***
Седмица 24	6%	39%***	неприл.	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 I на ПсА са сходни със и без съпътстващо лечение с метотрексат. ACR отговорите се поддържат при отвореното продължение на проучването до 136 седмици.

В проучванията за псориазичен артрит са оценени 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 открито на адалимумаб. Използван е модифициран общ резултат по Sharp (modified Total Sharp Score, mTSS), който включва дисталните интерфалангеални стави (т.е. не е идентичен с модифицирания общ резултат по Sharp (TSS), използван за ревматоидния артрит).

Лечението с адалимумаб намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане, в сравнение с лечението с плацебо, според измерената промяна от изходното ниво на mTSS (средна стойност + SD), $0,8 \pm 2,5$ в групата на плацебо (в седмица 24), в сравнение с $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) в групата на адалимумаб (в седмица 48).

При пациентите, лекувани с адалимумаб, без рентгенографска прогресия от изходното ниво до седмица 48 ($n = 102$), 84% продължават да показват липса на рентгенографска прогресия през 144-те седмици на лечението. Пациентите, лекувани с адалимумаб, показват статистически значимо подобрение на физическите функции, оценено по HAQ и Кратката форма на изследването върху здравето (SF 36), в сравнение с пациентите на плацебо, на седмица 24. Подобряването на физическите функции е продължило и през отвореното продължение до седмица 136.

Псориазис

Безопасността и ефективността на адалимумаб са проучени при възрастни пациенти с хроничен псориазис с плаки ($\geq 10\%$ степен на кожно засягане (BSA) и индекс за площ на засягане и тежест на псориазис (PASI) ≥ 12 или ≥ 10), които са кандидати за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, двойно-слепи проучвания. 73% от пациентите, включени в проучвания I и II при псориазис, получават 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 кандидати за системна терапия в рандомизирано двойнослепо проучване (проучване III при псориазис).

Проучване I при псориазис (REVEAL) оценява 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. През период А, пациентите получават плацебо или адалимумаб с начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, с начало една седмица след началната доза. След 16-седмично лечение пациентите, достигнали най-малко отговор 75 по PASI (PASI резултат на подобрение от най-малко 75%, спрямо изходното ниво), са включени в период Б и получават открито 40 mg адалимумаб през седмица. Пациентите, които поддържат ≥ 75 отговор по PASI в седмица 33 и първоначално са рандомизирани на активно лечение в период А, са повторно рандомизирани в период В да получават 40 mg адалимумаб през седмица или плацебо в продължение на допълнителни 19 седмици. При всички групи на лечение, средният резултат спрямо изходния резултат по PASI е 18,9, а изходният резултат на PGA (Physician's Global Assessment) варира в границите от „умерен“ (53% от включените участници) до „тежък“ (41%) и „много тежък“ (6%).

Проучване II при псориазис (CHAMPION) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо метотрексат (MTX) и плацебо при 271 пациенти. Пациентите получават плацебо с начална доза MTX 7,5 mg, след това дозата се повишава до седмица 12 с максимална доза от 25 mg или начална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) в продължение на 16 седмици. Няма налични данни, сравняващи адалимумаб и MTX след 16 седмици на лечение. При пациентите, получаващи MTX, които достигнат $\geq$ PASI 50 отговор на седмица 8 и/или 12, дозата не се повишава по-нататък. Във всички групи на лечение, на изходно ниво средният резултат по PASI е 19,7, а PGA резултатът на изходно ниво варира от „лек“ ($< 1\%$) до „умерен“ (48%) до „тежък“ (46%) до „много тежък“ (6%).

Пациентите, участващи във всички проучвания фаза 2 и фаза 3 при псориазис, са подходящи за включване в отворено продължение на клиничното изпитване, при което адалимумаб се дава още най-малко 108 допълнителни седмици.

В проучвания I и II при псориазис първичната крайна точка е процентът пациенти, които на седмица 16 достигат PASI 75 отговор в сравнение с изходното ниво (вж. таблици 16 и 17).

Таблица 16. Проучване I при псориазис (REVEAL) – резултати за ефикасност в седмица 16

	Плацебо N = 398 n (%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 814 n (%)
≥ 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 Процент на пациентите достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой

^b p < 0,001, адалимумаб спрямо плацебо

Таблица 17. Проучване II при псориазис(CHAMPION) - резултати от ефикасността след 16 седмици

	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) ^{a,b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{b,г}
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

^в p < 0,01 адалимумаб спрямо плацебо

^г p < 0,05 адалимумаб спрямо метотрексат

В проучване I при псориазис, 28% от пациентите, които са с отговор 75 по PASI и са повторно рандомизирани на плацебо в седмица 33, в сравнение с 5% продължили на адалимумаб, p < 0,001, показват „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). Съответно 38% (25/66) и 55% (36/66) от пациентите, загубили адекватния отговор след повторното рандомизиране за получаване на плацебо, които след това са се включили в отвореното продължение на клиничното изпитване, възстановяват PASI 75 отговор след 12 и 24 седмици от повторното лечение.

Общо 233 пациенти с отговор 75 по PASI в седмица 16 и седмица 33 получават продължително лечение с адалимумаб за 52 седмици в проучване I при псориазис и продължават адалимумаб в отвореното продължение на проучването. 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 един анализ, в който всички пациенти, отпаднали от проучването поради нежелани събития или липса на ефикасност, или които са повишили дозата, се считат за нереспондери, честотата на отговор PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ при тези болни е съответно 69,6% и 55,7% след допълнителни 108 седмици на открита терапия (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти с траен отговор участват в отвореното продължение на проучването за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. В периода на прекратяване на лечението симптомите на псориазис се възвръщат постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA „умерено“ или по-лошо), приблизително 5 месеца. Нито един от пациентите не получава ребаунд ефект по време на периода на прекратяване на лечението. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които участват в периода на възобновяване на лечението, имат PGA отговор „чист“ 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). По време на повторното лечение е наблюдаван профил на безопасност, подобен на този преди оттеглянето.

Значителни подобрения от изходното ниво в седмица 16, в сравнение с плацебо (проучване I и II) и MTX (проучване II), са демонстрирани в резултатите от DLQI (Dermatology Life Quality Index). В проучване I подобрението на физическата и психическата компонента на сборните скорове на SF-36 също е значимо в сравнение с плацебо.

В отвореното продължение на проучването, при пациенти, чиято доза е повишена от 40 mg през седмица до 40 mg седмично, поради PASI отговор под 50%, 26,4% (92/349) и 37,8% (132/349) от пациентите достигат отговор 75 по PASI съответно на седмица 12 и 24.

Проучване III при 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 получават първоначална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 16 седмици. На седмица 16 статистически значимо по-голям процент от пациентите, получавали адалимумаб, достигат „чист“ или „почти чист“ PGA отговор за ръцете и/или стъпалата, в сравнение с пациенти, получавали плацебо (30,6% спрямо 4,3%, съответно [$P = 0,014$]).

Проучване IV при псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите получават първоначална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната 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 18). 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 18. Проучване IV за псориазис – резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

Крайна точка	Седмица 16		Седмица 26		Седмица 52
	Плацебо-контролирано		Плацебо-контролирано		Открито
	Плацебо N = 108	Адалимума б 40 mg през седмица N = 109	Плацебо N = 108	Адалимума б 40 mg през седмица N = 109	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	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 спрямо плацебо

Пациенти, лекувани с адалимумаб, показват статистически значимо подобрение на седмица 26 в сравнение с плацебо при DLQI.

Гноен хидраденит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания и едно удължено отворено проучване при възрастни пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ), които са с 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 със заболяване в стадий II или III по Hurley, с най-малко 3 абсцеса или възпалителни възли.

Проучването ГХ-I (PIONEER I) оценява 307 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или адалимумаб при начална доза от 160 mg в седмица 0, 80 mg в седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. Едновременната употреба на антибиотици не е разрешена по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които получават адалимумаб в период А, са повторно рандомизирани в период Б в 1 от 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са рандомизирани на плацебо в период А, са определени 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 от 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 продължават изходната перорална антибиотична терапия по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които получават адалимумаб в период А, са повторно рандомизирани в период Б в 1 от 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са рандомизирани на плацебо в период А, са определени да получават плацебо за период Б.

Пациентите, участващи в проучвания ГХ-I и ГХ-II, са подходящи за участие в отворено продължение на проучването, в което адалимумаб 40 mg се прилага всяка седмица. Средната експозиция на адалимумаб при всички популации е 762 дни. По време на всичките 3 проучвания пациентите правят ежедневно локално антисептично почистване.

Клиничен отговор

Намаляването на възпалителни лезии и предотвратяването на влошаването на абсцесите и на дренирането на фистулите са оценени с използването на Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR; поне 50% намаление на общия брой абсцеси и възпалителни възли, без увеличение на броя на абсцесите и без увеличение на броя на дренираните фистули спрямо изходните стойности). Намаляването на свързаната с ГХ кожна болка е оценено с помощта на Числова оценъчна скала при пациенти, включени в проучването с началната изходна оценка от 3 или повече по скала от 11 точки.

Значително по-голям процент от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с тези на плацебо, постигат 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 19). Пациентите, лекувани с адалимумаб, са със значително намален риск от обостряне на заболяването по време на първите 12 седмици от лечението.

Таблица 19. Резултати за ефикасността в 12-та седмица, проучвания ГХ I и II

	Проучване I при ГХ:		Проучване II при ГХ	
	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 в сравнение с 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 значио 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 с влошаване на абсцесите (съответно 23,0% спрямо 11,4%) и дрениране на фистулите (съответно 30,0% спрямо 13,9%).

В седмица 12 е 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 (DLQI; проучвания ГХ-I и ГХ-II), в общата удовлетвореност на пациента от медикаментозно лечение, измерена чрез Въпросника за удовлетворение от лечението с медикаменти (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 на лечение с адалимумаб 40 mg, прилаган всяка седмица, които са с поне частичен отговор в 12 седмица, степента на HiSCR в седмица 36 е била по-висока при тези от тях, които продължават с адалимумаб всяка седмица, отколкото при пациентите, при които честотата на приложение е намалена до през седмица, или при тези, при които лечението е прекратено (вж. таблица 20).

Таблица 20. Дял на пациентите^a, постигнали HiSCR6 в седмици 24 и 36 след преназначаване на терапията на един път седмично адалимумаб в седмица 12

	Плацебо (прекръпяване на 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 на лечение.

^b Пациентите, отговарящи на определените от протокола критерии за загуба на отговор или за липса на подобрене, са задължени да прекратят проучванията и се считат за неповлияли се.

Сред пациентите, които са с поне частично повлияване в седмица 12 и които получават непрекъснатата седмична терапия с адалимумаб, процентът на HiSCR на седмица 48 е 68,3%, а в седмица 96 – 65,1%. Дългосрочното лечение с адалимумаб 40 mg седмично за 96 седмици не установява нови находки, свързани с безопасността.

Сред пациентите, чието лечение с адалимумаб е прекратено в 12-а седмица 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 прекръпяването 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 Chron (индекс на активността на болестта на Chron (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Съпътстващо са допускани постоянни дози от аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства.

Индукцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I при CD (CLASSIC I) и проучване II при CD (GAIN). В проучване I при 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 при 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 при CD (CHARM). В проучване III при CD, 854 пациенти получават открито 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 с клиничен отговор (намаляване на CDAI ≥ 70) в седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в седмица 4. Намаляването на дозата на кортикостероидите е разрешено след седмица 8.

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

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

	Проучване I при CD: пациенти, нелекувани с инфликсимаб			Проучване II при CD: пациенти, лекувани с 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 съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

* p < 0,001

** p < 0,01

Сходни честоти на ремисиите са наблюдавани за водещите до индукция схеми на приложение 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 при 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 ремисиата 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 ^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 процентите на адалимумаб *спрямо* плацебо

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

^a От пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

При пациентите, които нямат отговор в седмица 4, 43% от пациентите на поддържащо лечение с адалимумаб отговарят 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 при CD и 272 от 777 пациенти от проучвания II и III при CD са проследени в продължение най-малко на 3-годишна открита терапия с адалимумаб. Съответно 88 и 189 пациенти 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 при CD и проучване II при CD, статистически значимо подобрение в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителни чревни заболявания (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 при CD при групите, лекувани 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 (резултат по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски подрезултат от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

При проучване UC-I, 390 пациенти, които не са получавали лечение с TNF-антагонисти са рандомизирани на плацебо в седмици 0 и 2, на 160 mg адалимумаб в седмица 0, последвано от 80 mg в седмица 2 или на 80 mg адалимумаб в седмица 0, последвано от 40 mg в седмица 2. След седмица 2, пациентите и в двете рамена на адалимумаб са получавали 40 mg през седмица. Клиничната ремисия (дефинирана като резултат по Mayo ≤ 2 , без подрезултат > 1) е била оценена в седмица 8.

В проучване UC-II, 248 пациенти са получавали 160 mg адалимумаб в седмица 0, 80 mg в седмица 2 и 40 mg всяка седмица, и 246 пациенти са получавали плацебо. Като клинични резултати са оценени влизането в ремисия в седмица 8 и поддържането на ремисия в седмица 52.

Пациентите, започнали с 160/80 mg адалимумаб, са достигнали клинична ремисия в седмица 8 в статистически значително по-високи проценти, в сравнение с плацебо, в проучване UC-I (съответно 18% спрямо 9%, $p = 0,031$) и проучване UC-II (съответно 17% спрямо 9%, $p = 0,019$). В проучване UC-II, сред лекуваните с адалимумаб, които са в ремисия в седмица 8, 21/41 (51%) са в ремисия и в седмица 52.

Резултатите от общата популация при проучването UC-II са показани в таблица 23.

Таблица 23. Отговор, ремисия и оздравяване на лигавиците в проучване UC-II (процент пациенти)

	Плацебо	Адалимуаб 40 mg през седмица
Седмица 52	N = 246	N = 248
Клиничен отговор	18%	30%*
Клинична ремисия	9%	17%*
заздравяване на лигавиците	15%	25%*
Пациенти в ремисия без стероиди $\geq$ 90 дни ^a	6%	13%*
Седмица 8 и 52	(N = 140)	(N=150)
Продължителен отговор	12%	24%**
Продължителна ремисия	4%	8%*
Продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

Клинична ремисия е с резултат по Mayo $\leq$ 2, без подрезултат $>$ 1;

Клиничният отговор представлява понижение спрямо изходното ниво на резултата по Mayo с $\geq$ 3 точки и $\geq$ 30% плюс понижение на субскора за ректално кървене (RBS) $\geq$ 1 или абсолютен RBS, равен на 0 или 1;

* $p < 0,05$ за двоеено сравнение на процентите на адалимуаб спрямо плацебо

** $p < 0,001$ за двоеено сравнение на процентите на адалимуаб спрямо плацебо

^a От пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

От пациентите, при които е наблюдаван отговор през седмица 8, 47% са с отговор, 29% са в ремисия, 41% показват заздравяване на лигавицата и 20% са в ремисия без стероиди $\geq$ 90 дни през седмица 52.

Приблизително 40% от пациентите в проучване UC-II са с неуспешна предшестваща анти-TNF терапия с инфликсимаб. Ефикасността на адалимуаб при тези пациенти е намалена, в сравнение с тази при пациенти, които не са получавали анти-TNF терапия. Сред пациентите, с неуспешна предшестваща анти-TNF терапия, ремисия в седмица 52 е достигната от 3% от пациентите на плацебо и 10% от тези на адалимуаб.

Пациентите от проучванията UC-I и UC-II са имали възможност да продължат в отворено, дългосрочно разширено проучването (UC III). След тригодишна терапия с адалимуаб 75% (301/402) продължават да са в клинична ремисия според частичния резултат по Mayo.

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 адалимуаб в сравнение с рамото на плацебо. Броят на хоспитализациите без значение от причината в групата, приемаща адалимуаб, е 0,18 на пациенто-година в сравнение с 0,26 на пациенто-година при групата, приемаща плацебо, а броят хоспитализации, свързани с UC, е съответно 0,12 на пациенто-година и 0,22 на пациенто-година.

Качество на живот

В проучване UC-II лечението с адалимуаб води до подобрения в скората по въпросника за възпалителни чревни заболявания (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ).

Увеит

Безопасността и ефикасността на адалимуаб са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен, заден увеит и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран

преден увеит, при две рандомизирани, двойно-замаскирани, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите получават плацебо или адалимумаб в начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Разрешени са съпътстващи установени 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 получават 2-седмична стандартна доза преднизон 60 mg дневно при включване в проучването, последвана от задължителна схема на намаляване на дозата, с пълно прекратяване на кортикостероидното лечение до седмица 15.

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващ продължително лечение с кортикостероиди (преднизон през устата, 10 до 35 mg/ден) на изходно ниво, за да се контролира тяхното заболяване. Впоследствие пациентите преминават на задължителна схема 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 предна камера (АС), степен на влошена прозрачност на стъкловидното тяло (VН) и най-добре коригираната зрителна острота (BCVA).

Пациентите, завършили проучвания UV I и UV I, са избираеми за включване в неконтролирано, дългосрочно продължение на проучване с първоначално планирана продължителност 78 седмици. На пациентите е разрешено да продължат приема на изпитваното лекарство след седмица 78 до получаване на 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 24). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб върху степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. фигура 2).

Таблица 24. Време до неуспех от лечението при проучвания UV I и UV II

Анализ Лечение	N	Неуспех N (%)	Медиана на времето до неуспех (месеци)	HR ^a	CI 95% за КР ^a	P-стойност ^b
Време до неуспех от лечението на 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 на 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

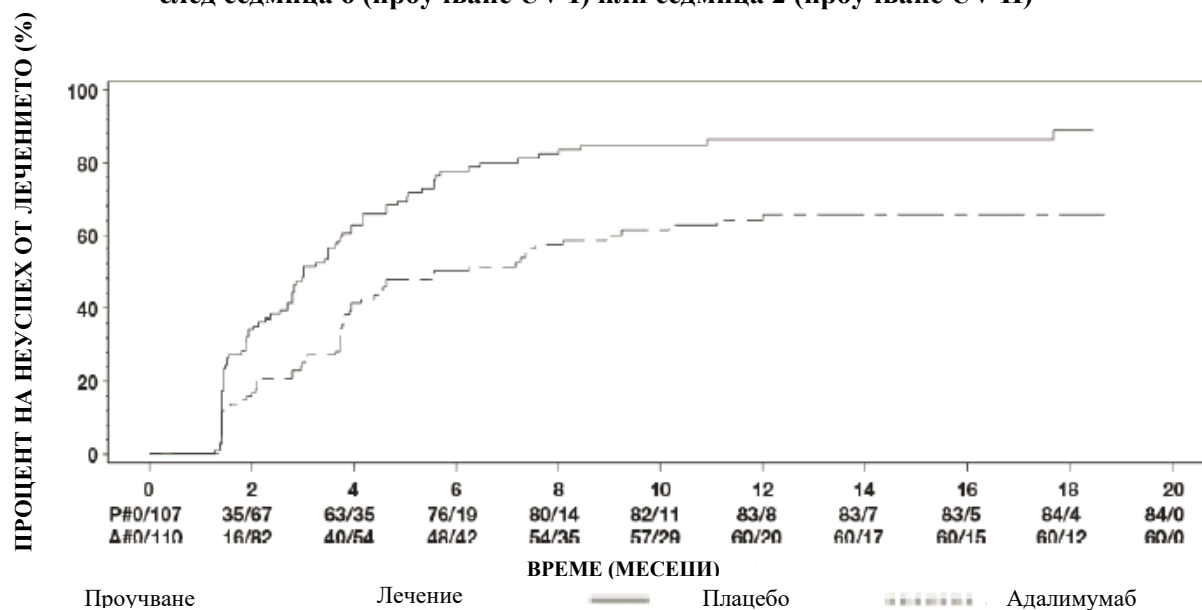
Забележка: Неуспех от лечението на или след седмица 6 (проучване UV I) или на или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отстранени в момента на отпадане.

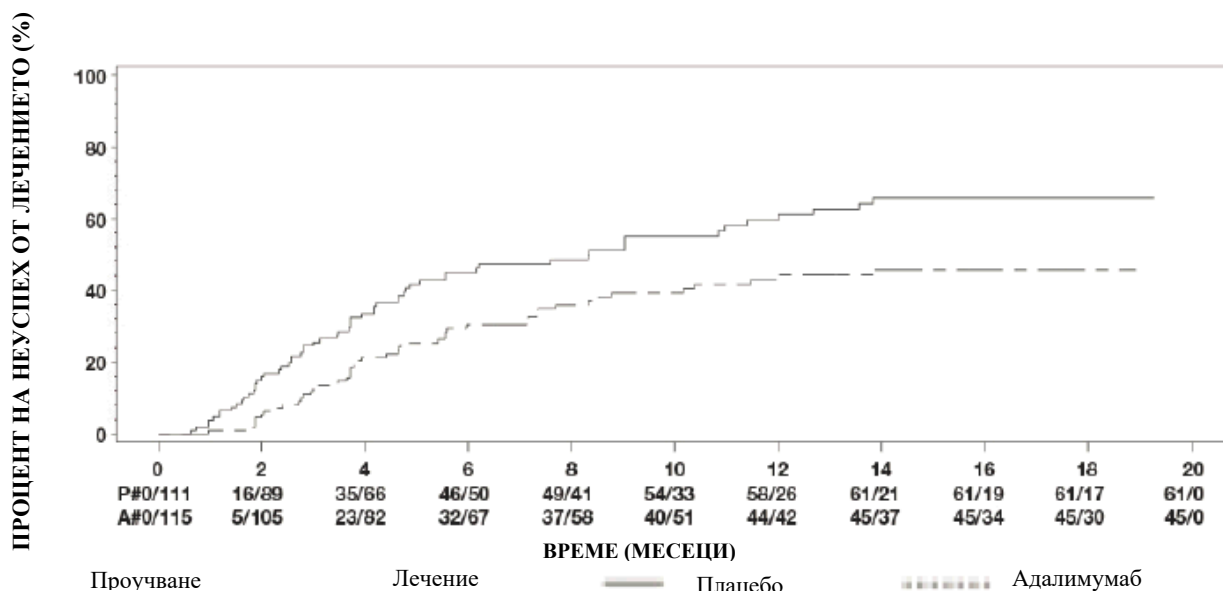
^a HR (коефициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни рискове с отчитане на лечението като фактор.

^b Двустранна P-стойност от log-rank тест.

^b NE = не може да се определи. При по-малко от половината от рисковите участници се наблюдава събитие.

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





Забележка: P# = Плацебо (брой събития/брой в риск); А# = 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, числено са в полза на адалимумаб.

От 424 пациенти, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 46 пациенти се считат за неподходящи за участие (напр. поради отклонения или поради вторични усложнения на диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 364 пациенти, 269 оценени пациенти (74%) достигат 78 седмици на отворено 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 $\leq 0,5+$), които приемат кортикостероид с 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 по принцип са сходни с тези резултати, но броят на включените участници намалява след този период. Като цяло сред пациентите, които прекратяват участието си, 18% прекратяват 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 резултати, 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 превъзходство 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

По време на лечението с адалимумаб може да се развият антитела срещу адалимумаб. 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.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в две проучвания (пЮИА-I и 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, двойнослепо, паралелно-групово проучване при 171 деца (на възраст 4–17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са стратифицирани в две групи, лекувани с МТХ (метотрексат) или нелекувани с МТХ. Пациентите от стратата 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 приложение на проучваното лекарство. Пациентите са останали на постоянна доза нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или преднизон ($\leq 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти приемат 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 25.

Таблица 25. 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 (Американската колегия по ревматология) в седмица 16, са преценени като подходящи за рандомизиране в двойнослепата (DB) фаза и приемат или адалимумаб 24 mg/m² до максимум 40 mg, или плацебо през седмица в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са дефинирани като $\geq 30\%$ влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR в ≥ 2 активни стави и $> 30\%$ подобряване на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение.

Таблица 26. Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

Страта	MTX		Без MTX	
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, двойно-сляпо	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) ^б	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^б

Страта	MTX		Без MTX	
Фаза				
Медиана на времето до изостряне на заболяването	> 32 седмици	20 седмици	> 32 седмици	14 седмици

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

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Сред повлияните в седмица 16 ($n = 144$) педиатричните отговори 30/50/70/90 по ACR (PedACR30/50/70/90) се задържат в продължение на до шест години във фаза OLE при пациентите, които приемат 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 лекувани 6 или повече години.

Като цяло, обобщените отговори са по-добри и по-малко пациенти са развили антитела при лечение с комбинацията на адалимумаб и MTX, в сравнение със самостоятелното приложение на адалимумаб. Вземайки предвид тези резултати, адалимумаб се препоръчва в комбинация с MTX и като монотерапия при пациенти, при които приложението на MTX не е подходящо (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 получават адалимумаб като единична доза чрез подкожно инжектиране 24 mg/m^2 телесна повърхност (BSA) до максимум от 20 mg всяка втора седмица в продължение на поне 24 седмици. Повечето пациенти по време на проучването използват съпътстващо MTX, като по-рядко се съобщава за употреба с кортикостероиди или с НСПВС.

PedACR30 отговорът на 12-тата и 24-тата седмица е съответно 93,5% и 90,0%, като е приложен подхода на наблюдаваните данни. Съотношенията 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 ACR 30 отговори се поддържат до 60 седмици в OLE фаза при пациенти, които получават адалимумаб 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/m^2 телесна повърхност (BSA) адалимумаб до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от отворен (OL) период, по време на който пациентите получават 24 mg/m^2 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. Подобреното 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 подобрение 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.

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Ефикасността на адалимумаб е оценявана в едно рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано проучване на 114 педиатрични пациенти от 4-годишна възраст с тежък хроничен псориазис с плаки (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). В 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 MTX.

Таблица 27. Резултати за ефикасност при псориазис с плаки при педиатрични пациенти след 16 седмици

	MTX^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 MTX = метотрексат

^b P = 0,027, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX

^b P = 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 двойно-сляп период: PASI 75 отговор при 78,9% (15 от 19 лица) и PGA „чисто“ или „минимално“ при 52,6% (10 от 19 лица).

В отворения 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 пациенти в юношеска възраст 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 лекарствените ефекти 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 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 за CD (включително кортикостероиди и/или имуномодулатор). 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 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 лечение с кортикостероиди или имуномодулатори, са представени в таблица 30.

Таблица 29. Педиатрично проучване при CD – PCDAI клинична ремисия и отговор

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица N = 93	Ниска доза 20/10 mg през седмица N = 95	Р 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

* р стойност за Стандартната доза *спрямо* Ниската доза

Таблица 30. Педиатрично проучване при CD – прекратяване на лечение с кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистула

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица	Ниска доза 20/10 mg през седмица	Р стойност ¹
Прекратили кортикостероидите	N = 33	N = 38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица	Ниска доза 20/10 mg през седмица	Р стойност ¹
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 фистули, които са първоначално установени 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 наблюдавано и в двете терапевтични групи относно параметрите за качеството на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n = 100) от педиатричното проучване при 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 продължават да са 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 са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо 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 конвенционална 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 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 в 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 ефикасността

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 ≤ 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 двойно-сляпа индукционна група с адалимумаб са представени в таблица 31.

Таблица 31: Клинична ремисия според PMS на 8 седмици

	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 понижение на скор по Mayo ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ от изходното ниво) при пациентите с отговор на седмица 8, оздравяване 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 дялът на участниците с ремисия без кортикостероиди според FMS при пациентите с отговор на седмица 8 са оценени при пациентите, които получават адалимумаб в двойно-сляпо 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 седмици

	Адалимумаб ^а Максимално 40 mg през седмица N = 31	Адалимумаб ^б Максимално 40 mg през седмица N = 31
Пациенти с клинична ремисия на седмица 8 според PMS	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)

	Адалимумаб^а Максимално 40 mg през седмица N = 31	Адалимумаб^б Максимално 40 mg през седмица N = 31
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 PMSв	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) през седмица

^в При пациенти, получаващи съпътстващи кортикостероиди на изходното ниво

Забележка: Пациентите, които са с липсващи стойности на седмица 52 или са рандомизирани да получат 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
Клинична ремисия според PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
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 от максимално 40 mg (0,6 mg/kg) всяка седмица.

Увеит при педиатрични пациенти

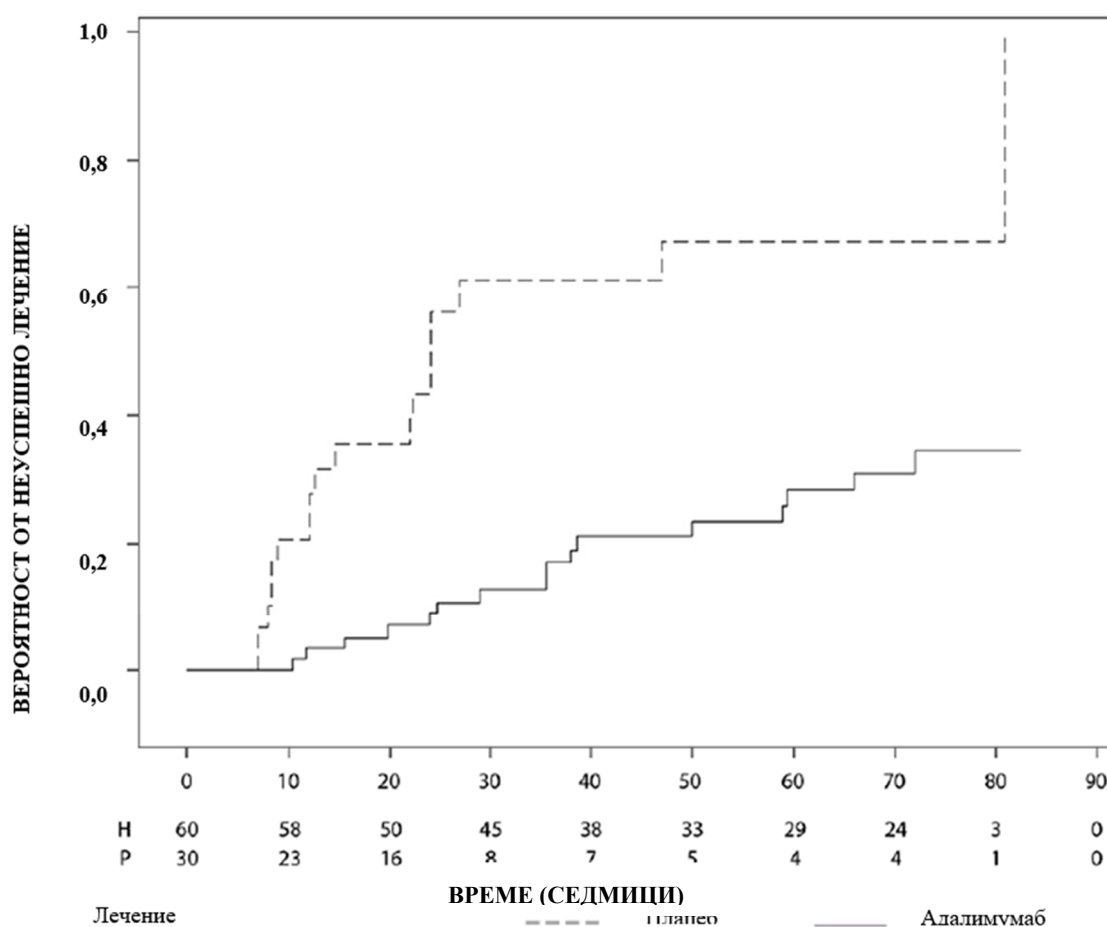
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойно-замаскирано, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите приемат 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 подобрение 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 значимо забавя времето до неуспех от лечението в сравнение с плацебо (вж. фигура 3, $P < 0,0001$ от log rank тест). Медианата на време до неуспех от лечението е 24,1 седмици за пациентите, третирани с плацебо, докато медианата на време до неуспех от лечението не е установимо при пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като при по-малко от половината от тези участници се наблюдава неуспех от лечението. Адалимумаб значимо намалява риска от неуспех от лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от HR (коефициент на риска = 0,25 [95% ДИ: 0,12, 0,49]).

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



Забележка: Р = плацебо (брой в риск); Н = адалимумаб (брой в риск).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на единична доза от 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Средната абсолютната бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след единична подкожна доза от 40 mg, е 64%. След единични интравенозни дози 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 между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит варира 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 около 5 µg/ml (без съпътстващо приложение на метотрексат) и съответно 8 до 9 µg/ml (при съпътстващо приложение 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 (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 $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (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/m^2 , 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 приложение на метотрексат.

След приложението на 24 mg/m^2 (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) минимална концентрация в стационарно състояние в седмица 68 е $8,0 \pm 4,6 \mu\text{g/ml}$.

При възрастни пациенти с псориазис по време на монотерапия с адалимумаб 40 mg през седмица, средната минимална концентрация в стационарно състояние е $5 \mu\text{g/ml}$.

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

При възрастни пациенти с гноен хидраденит дозата от 160 mg адалимумаб в седмица 0, последвана от 80 mg в седмица 2, постига минимални концентрации на адалимумаб в серума от приблизително $7 - 8 \mu\text{g/ml}$ в седмица 2 и седмица 4. Средните най-ниски концентрации в стационарно състояние от седмица 12 до седмица 36 са приблизително 8 до $10 \mu\text{g/ml}$ по време на лечението с адалимумаб 40 mg всяка седмица.

Експозицията на адалимумаб при пациенти в юношеска възраст 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 Chron при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Препоръчителната схема на дозиране 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 Chron натоварващата доза от 80 mg адалимумаб през седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб през седмица 2, постига най-ниска серумна концентрация на адалимумаб от приблизително $5,5 \mu\text{g/ml}$ по време на индукционния период. Натоварваща доза от 160 mg адалимумаб през седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб през седмица 2, постига най-ниска концентрация на серумния адалимумаб приблизително $12 \mu\text{g/ml}$ по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Chron, приемали поддържаща доза от 40 mg адалимумаб през седмица, се наблюдават най-ниски нива в стационарно състояние от около $7 \mu\text{g/ml}$.

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в отворено 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 ($\pm$ 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 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 се задържат при пациентите, които продължават да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на приложение през седмица до схема на приложение всяка седмица, средните (± SD) серумни концентрации на адалимумаб в седмица 52 са 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, седмично) и 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, седмично).

При пациенти с улцерозен колит, натоварваща доза от 160 mg адалимумаб в седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб в седмица 2, постига най-ниска концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 µg/ml по време на индукционния период. При пациенти с улцерозен колит, приемали поддържаща доза от 40 mg адалимумаб през седмица са наблюдавани средни минимални нива в стационарно състояние от приблизително 8 µg/ml.

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 ± 3,28 µg/ml на седмица 52. При пациенти, които получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица, средната (±SD) най-ниска серумна концентрация в стационарно състояние на адалимумаб е 15,7 ± 5,60 µg/ml на седмица 52.

При възрастни пациенти с увеит натоварваща доза от 80 mg адалимумаб на седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб през седмица, започвайки от седмица 1, води до средни концентрации в стационарно състояние от приблизително 8 до 10 µg/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 (педиатричен псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Chron при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Няма данни за клинична експозиция при приложение 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, приемащи 40 mg всяка седмица (включително възрастни пациенти с РА, ГХ, УК, CD или псориазис, юноши с ГХ и педиатрични пациенти ≥ 40 kg с CD 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 µg/ml (95% CI: 1 – 6 µg/ml).

Връзката експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен псориазис с плаки 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 µg/ml (съответно 95% CI 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 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 приложение, токсичност при многократно приложение и генотоксичност.

При дългоопашати макаци е проведено проучване за токсичността върху ембрио-феталното / перинаталното развитие в дози 0, 30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни/група), в което не са установени данни за увреждане за плода, дължащи се на 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 проучвания за канцерогенност на адалимумаб, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов хидрохлорид монохидрат
Захароза
Динатриев едетат дихидрат
L-метионин
Полисорбат 80
Вода за инжекции

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

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка Amsparity може да се съхранява при температура до максимум 30°C за период до 30 дни. Спринцовката

или писалката трябва да бъде защитена от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 30-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (стъкло тип I) с глава на буталото (хлоробутилова гума) и игла с предпазител (термопластичен еластомер).

Опаковки:

- 1 предварително напълнена спринцовка (0,8 ml стерилен разтвор) с 2 тампона, напоени със спирт, като всяка предварително напълнена спринцовка е в блистер.
- 2 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор) с 2 тампона, напоени със спирт, като всяка предварително напълнена спринцовка е в блистер.
- 4 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор) с 4 тампона, напоени със спирт, като всяка предварително напълнена спринцовка е в блистер.
- 6 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор) с 6 тампона, напоени със спирт, като всяка предварително напълнена спринцовка е в блистер.

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за еднократна употреба от пациента, съдържаща предварително напълнена спринцовка. Спринцовката в писалката е направена от стъкло тип 1 с глава на буталото (хлоробутилова гума) и игла с предпазител (термопластичен еластомер).

Опаковки:

- 1 предварително напълнена писалка (0,8 ml стерилен разтвор) и 2 тампона, напоени със спирт.
- 2 предварително напълнени писалки (0,8 ml стерилен разтвор) и 2 тампона, напоени със спирт.
- 4 предварително напълнени писалки (0,8 ml стерилен разтвор) и 4 тампона, напоени със спирт.
- 6 предварително напълнени писалки (0,8 ml стерилен разтвор) и 6 тампона, напоени със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/19/1415/003

EU/1/19/1415/004

EU/1/19/1415/005

EU/1/19/1415/006

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/19/1415/007

EU/1/19/1415/008

EU/1/19/1415/009

EU/1/19/1415/010

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

Дата на първо разрешаване: 13 февруари 2020 г.

Дата на последно подновяване: 19 септември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ 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 НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burt Road
Andover, MA 01810
САЩ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Белгия

или

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

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 минимизиране на риска**

Напомнящите карти на пациента (за възрастни и педиатрични пациенти) съдържат следните важни елементи:

- инфекции, включително туберкулоза
- рак
- проблеми с нервната система
- ваксинации

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amsparity 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимуаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 20 mg адалимуаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, динатриев едетат дихидрат, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

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 НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение.

За употреба в педиатрията

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. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, 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.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, 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**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1415/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Amsparity 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 ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amsparity 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимуаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

За употреба в педиатрията

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Amsparity 20 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/0,4 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amsparity 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, динатриев едетат дихидрат, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Съдържа 2 картонени кутии, всяка само за еднократно инжектиране

Всяка картонена кутия съдържа:

- 1 флакон
- 1 стерилна спринцовка
- 1 стерилна игла
- 1 стерилен адаптор за флакон
- 2 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

За употреба в педиатрията

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. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, 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.

Съхранявайте флакона в картонената кутия, 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**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1415/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amsparity 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, динатриев едетат дихидрат, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 флакон
1 стерилна спринцовка
1 стерилна игла
1 стерилен адаптор за флакона
2 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение.

За употреба в педиатрията

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. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, 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.

Съхранявайте флакона в картонената кутия, 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**

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1415/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Amsparity 40 mg/0,8 ml инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,8 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимуаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимуаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, динатриев едетат дихидрат, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

2 тампона, напоени със спирт

2 предварително напълнени спринцовки

2 тампона, напоени със спирт

4 предварително напълнени спринцовки

4 тампона, напоени със спирт

6 предварително напълнени спринцовки

6 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение.

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. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, 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.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Amsparity 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 ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимуаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Amsparity 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,8 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, динатриев едетат дихидрат, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка

2 тампона, напоени със спирт

2 предварително напълнени писалки

2 тампона, напоени със спирт

4 предварително напълнени писалки

4 тампона, напоени със спирт

6 предварително напълнени писалки

6 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение.

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. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, 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.

Предварително напълнената писалка да се съхранява в картонената кутия, 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Amsparity 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 МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Amsparity 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

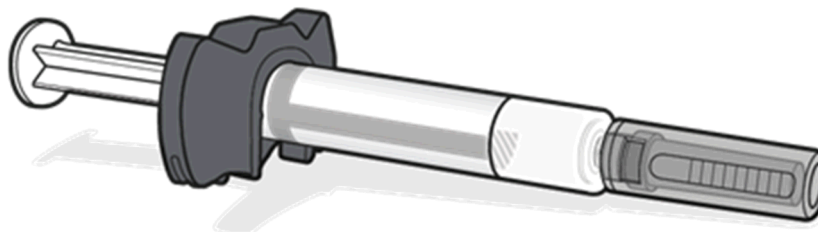
40 mg/0,8 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Amsparity 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимумаб (adalimumab)



Прочетете внимателно цялата листовка преди да започне да прилагате на Вашето дете това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Лекарят на Вашето дете ще Ви даде също напомняща карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознати, преди на Вашето дете да започне приложението на Amsparity и по време на лечението с Amsparity. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си или при детето си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.
- 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 или фармацевта на Вашето дете. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Amsparity и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приложите Amsparity на Вашето дете
3. Как да използвате Amsparity
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Amsparity
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Amsparity и за какво се използва

Amsparity съдържа активното вещество адалимумаб – лекарство, което действа на имунната (защитната) система на Вашето дете.

Amsparity е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:

- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- педиатричен артрит, свързан с ентезит
- псориазис с плаки при педиатрични пациенти
- болест на Крон при педиатрични пациенти
- увеит при педиатрични пациенти

Активното вещество в Amsparity, адалимумаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфична мишена в тялото.

Мишената на адалимумаб е друг протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който участва в имунната (защитната) система и е наличен в повишени нива при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Като се свързва към TNF α , Amsparity блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено възниква в детска възраст.

Amsparity се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на Вашето дете ще бъде прилаган Amsparity за лечение на неговия полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.

Артрит, свързан с ентезит, при педиатрични пациенти

Артритът, свързан с ентезит, при педиатрични пациенти е възпалително заболяване на ставите и местата на свързване на сухожилията към костите.

Amsparity се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на Вашето дете ще бъде прилаган Amsparity за лечение на неговия артрит, свързан с ентезит.

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Псориазисът с плаки е възпалително кожно заболяване, което предизвиква появата на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Псориазисът с плаки може да засегне и ноктите, като ги прави чупливи, води до удебеляване 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.

Amsparity се използва за лечение на тежък хроничен псориазис с плаки при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които лекарствата, прилагани върху кожата, и лечението с УВ светлина не са поддържали много добре или не са подходящи.

Болест на Крон при педиатрични пациенти

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Amsparity се използва за лечение на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Ако Вашето дете страда от болестта на Крон, първоначално на детето може да бъдат прилагани други лекарства. Ако Вашето дете не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, на детето ще бъде прилаган Amsparity за намаляване на признаците и симптомите на болестта на Крон.

Увеит при педиатрични пациенти

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части 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). Amsparity действа като намалява това възпаление.

Amsparity се използва за лечение на деца и юноши от 2 годишна възраст с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото.

Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на Вашето дете ще бъде прилаган Amsparity за намаляване на признаците и симптомите на неговата болест.

2. Какво трябва да знаете, преди да приложите Amsparity на Вашето дете

Не прилагайте Amsparity

- ако Вашето дете е алергично към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако Вашето дете има тежка инфекция, включително активна туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта) или опортюнистични инфекции (необичайни инфекции, свързани с отслабена имунна система). Важно е да кажете на лекаря на Вашето дете, ако то има симптоми на инфекция, например треска, рани, усещане за умора, проблеми (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако Вашето дете има умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате лекаря на Вашето дете, ако то е имало или има сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря на Вашето дете или фармацевта преди използването на Amsparity.

Важно е Вие и лекарят на Вашето дете да запишете търговското име и партидният номер на лекарството на детето.

Алергични реакции

- Ако Вашето дете получи алергична реакция със симптоми, като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Amsparity и незабавно се свържете с лекаря на Вашето дете, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако Вашето дете има инфекция, включително продължителна инфекция или инфекция в една част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с лекаря на Вашето дете преди употребата на Amsparity. Ако не сте сигурни, свържете се с лекаря на Вашето дете.
- По време на лечението с Amsparity Вашето дете може да се разболее по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако детето Ви има проблеми с белите си дробове. Тези инфекции може да са сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други опортюнистични инфекции (необичайни инфекциозни организми), както и сепсис (отравяне на кръвта). В редки случаи, тези инфекции може да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате лекаря на Вашето дете за появата на симптоми като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Лекарят на Вашето дете може да препоръча временно спиране на Amsparity.

Туберкулоза (ТБ)

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, лекарят на Вашето дете ще изследва детето Ви за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Amsparity. 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 кажете на лекаря на Вашето дете, ако то някога е имало туберкулоза, или ако е било в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако детето Ви има активна туберкулоза, не използвайте Amsparity.
- 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 (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте лекаря на Вашето дете.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Кажете на лекаря на Вашето дете, ако то е живяло или е пътувало в региони, където гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза се срещат често (са ендемични).
- Информирайте лекаря на Вашето дете, ако то е имало инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Вие и лекарят на Вашето дете трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Amsparity. Важно е да информирате лекаря на Вашето дете за появата на симптоми на инфекции, като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Хепатит В

- Информирайте лекаря на Вашето дете, ако то е носител на вируса на хепатит В (HBV), ако има активна HBV инфекция или считате, че е изложено на риск от развитие на HBV. Лекарят на Вашето дете трябва да изследва детето Ви за хепатит В (HBV). Адалимумаб може да причини повторно активиране на HBV инфекцията при хора, носители на вируса. В някои редки случаи, особено ако Вашето дете приема други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV инфекцията може да бъде животозастрашаващо.

Операция или стоматологична процедура

- Ако на Вашето дете предстои операция или стоматологична процедура, информирайте лекаря на детето, че то приема Amsparity. Лекарят на Вашето дете може да препоръча временно спиране на Amsparity.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако Вашето дете има или развие демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза), лекарят на детето ще реши дали е необходимо то да получава или да продължи да получава Amsparity. Незабавно

информирайте лекаря на Вашето дете, ако то получи симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката, или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинация

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се поставят по време на лечението с Amsparity, понеже може да причинят инфекции. Посъветвайте се с лекаря на Вашето дете, преди на детето да бъдат прилагани каквито и да било ваксини. Препоръчва се, по възможност, децата да приключат с всички планирани за тяхната възраст ваксинации преди да започнат лечението с Amsparity. Ако по време на бременност майката е приемала Amsparity, при бебето може да има по-висок риск за развитие на инфекция до пет месеца след последната доза Amsparity, която е поставена по време на бременността. Важно е да информирате педиатъра и другите медицински специалисти, че майката е лекувана с Amsparity по време на бременността, така че да могат да решат, кога на бебето трябва да се направи каквато и да е ваксина.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да информирате лекаря, ако детето е имало или има сериозно сърдечно заболяване. Ако Вашето дете има лека сърдечна недостатъчност и се лекува с Amsparity, състоянието на сърдечната му недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от лекаря на детето. Ако то развие нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по неговите краката), трябва незабавно да се свържете с лекаря на Вашето дете.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето при детето Ви. Ако Вашето дете развие треска, която не изчезва, синини или много лесно кървене, или изглежда много бледо, веднага се свържете с лекаря на Вашето дете. Лекарят на Вашето дете може да реши да спре лечението му.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, приемащи адалимумаб или други TNF α -блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом и левкемия (ракови заболявания, които засягат кръвните клетки и костния мозък). Ако Вашето дете получава Amsparity, 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 адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарствата азатиоприн или меркаптопурин. Кажете на лекаря на Вашето дете, ако то приема азатиоприн или меркаптопурин с Amsparity.
- В допълнение наблюдавани са случаи на немеланомни форми на рак на кожата при пациенти, прилагащи адалимумаб. Ако по време или след лечението се появят нови области на увредена кожа или ако съществуващи белези или области на увреждане променят вида си, кажете на лекаря на Вашето дете.
- Има случаи на ракови заболявания, различни от лимфом, при пациенти с определен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF α -блокери. Ако Вашето дете има ХОББ или е заклет пушач, трябва да обсъдите с лекаря на детето дали лечението с TNF α блокери е подходящо за Вашето дете.

Автоимунно заболяване

- В редки случаи лечението с Amsparity може да доведе до симптоми, наподобяващи лупусоподобен синдром. Свържете се с лекаря на Вашето дете, ако се появят симптоми като упорит, необясним обрив, треска, болки в ставите или умора.

Други лекарства и Amsparity

Трябва да кажете на лекаря на Вашето дете или фармацевта, ако то приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

Amsparity може да се прилага заедно с метотрексат или определени модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и злато-съдържащи инжекционни форми), кортикостероиди или болкоуспокояващи лекарства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

На Вашето дете не трябва да се прилага Amsparity с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозни инфекции. Комбинирането на адалимумаб, както и на други TNF-антагонисти, и анакинра или абатацепт не се препоръчва поради вероятно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към лекаря на Вашето дете.

Бременност и кърмене

Вашето дете трябва да обмисли употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължи предпазването поне 5 месеца след последното лечение с Amsparity.

Ако Вашата дъщеря е бременна, мисли, че може да е бременна, или планира да има бебе, посъветвайте се с нейния лекар относно приложението на това лекарство.

Amsparity трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.

Според проучване при бременност не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.

Amsparity може да се използва по време на кърмене.

Ако Вашата дъщеря е получавала Amsparity по време на своята бременност, бебето ѝ може да е изложено на повишен риск от развитие на инфекция. Важно е да информирате педиатъра и другите медицински специалисти за използването на Amsparity по време на бременността преди на бебето да се направи каквато и да е ваксина. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Amsparity може да повлияе в малка степен способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. Усещане за световъртеж (вертиго) и зрителни нарушения могат да се появят след прием на Amsparity.

Amsparity съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,08 mg полисорбат 80 във всяка 0,4 ml еднодозова предварително напълнена спринцовка, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml полисорбат 80. Полисорбатите могат

да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вашето дете има установени алергии.

Amsparity съдържа натрий

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

3. Как да използвате Amsparity

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал лекарят на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевтът. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Препоръчителните дози Amsparity за всяко от одобрените приложения са показани в следната таблица. Лекарят на Вашето дете може да предпише Amsparity с друго количество на активното вещество, ако детето се нуждае от различна доза.

Amsparity се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожно приложение).

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца и юноши 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

Педиатричен артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца и юноши 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

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	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 от 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	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	Първоначална доза 80 mg, последвана от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на Вашето дете може да предпише първоначална 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 под 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят може да предпише първоначална доза 80 mg, последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Увеит при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца и юноши, навършили 2 години с тегло под 30 kg	20 mg през седмица	Лекарят на Вашето дете може да предпише начална доза 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Amsparity да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши, навършили 2 -години с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Лекарят на Вашето дете може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Amsparity да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Amsparity се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции относно инжектирането на Amsparity, Указанията за употреба, са предоставени в края на листовката.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Amsparity

Ако случайно инжектирате на Вашето дете Amsparity по-често от необходимото, обадете се на лекаря на Вашето дете или фармацевта и обяснете, че то е приело повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Amsparity

Ако сте пропуснали да поставите на детето си инжекция Amsparity, трябва да инжектирате следващата доза Amsparity 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 Вашето дете е спряло употребата на Amsparity

Решението да спрете да използвате Amsparity трябва да се обсъди с лекаря на Вашето дете. При спиране на лечението, симптомите на Вашето дете може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.

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. Нежеланите реакции могат да възникнат най-малко до 4 месеца след последното инжектиране на Amsparity.

Спешно потърсете медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци:

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция;
- подуване на лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при физическа активност или при лягане, или отоци по краката.

Информирайте лекаря на Вашето дете колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- признаци и симптоми на инфекция, като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, усещане за слабост или умора, или кашлица;
- симптоми на проблеми на нервите, като мравучкане, скованост, двойно виждане или слабост на ръка или крак;
- признаци на рак на кожата, като подуване или отворена рана, която не заздравява;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като продължително висока температура, поява на синини, кръвене, бледост.

Признаците и симптомите, описани по-горе, може да представляват нежелани реакции, изброени по-долу, които са наблюдавани при адалимумаб:

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;
- абдоминална (коремна) болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите или ставите.

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” или скованост;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и крака);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (усещане за световъртеж);
- усещане за учестено биене на сърцето;
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (твърдо подуване със съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест;
- „сух” синдром (включително 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 (натрупване на течност в тялото, което предизвиква подуване на засегнатата тъкан);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични (необичайни) инфекции (които включват туберкулоза и други инфекции), които се проявяват при понижаване на резистентността на заболявания;
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво);
- рак, включително рак, който засяга лимфната система (лимфом) и меланом (вид кожен рак);
- имунни нарушения, които може да засягат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като състояние, наречено саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- тремор (треперене);
- невропатия (увреждане на нервите);
- удар;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене на сърцето като прескачане;
- 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);
- белодробен емболизъм (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;
- чернодробна стеатоза (натрупване на мазнини в клетките на черния дроб);
- нощно изпотяване;
- белези;
- отпускане на коремните мускули;
- системен лупус еритематодес (имунно нарушение, включващо възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи системи);

- прекъсване на съня;
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции с шок;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, състояние, което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на червата (отвор в чревната стена);
- хепатит (чернодробно възпаление);
- повторно активиране на хепатит В инфекция;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове);
- синдром на Стивънс-Джонсън -(животозастрашаваща реакция с грипоподобни симптоми и обрив с мехури);
- оток на лицето (подуване на лицето), свързано с алергични реакции;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локализирано 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 (рядък рак на кръвта, който често е летален);
- меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата;
- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдавано като кожни обриви, придружени от мускулна слабост);
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо).

Някои нежелани реакции, наблюдавани при адалимумаб, може да нямат 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;
- повишение на 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 човека):

- повишена стойност на билирубина (чернодробен кръвен тест).

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 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 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 Amsparity

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

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 при пътуване), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Amsparity може да се съхранява при стайна температура (до 30°C) за максимален период от 30 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 30 дни или да се изхвърли**, дори и да 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 изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Amsparity

Активно вещество: адалимумаб.

Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, динатриев едетат дихидрат, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции (вижте точка 2 „Amsparity съдържа полисорбат 80“ и „Amsparity съдържа натрий“).

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Amsparity и какво съдържа опаковката

Amsparity 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за педиатрична употреба се предлага като стерилен разтвор на 20 mg адалимумаб, разтворен в 0,4 ml разтвор.

Amsparity предварително напълнена спринцовка е стъклена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен до много светлокафяв разтвор на адалимумаб.

Предварително напълнената спринцовка Amsparity се предлага в опаковка, съдържаща 2 предварително напълнени спринцовки с 2 тампона, напоени със спирт.

Amsparity може да се предлага като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Белгия

или

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika

Pfizer, spol. s r.o.

Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS

Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland:

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,

Клон България

Тел: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

IrelandPfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel: +36 1 488 3700

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

SlovenijaPfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Amsparity (адалимумаб)

20 mg

Еднодозова предварително напълнената спринцовка, за подкожна инжекция

Запазете тази листовка. В тези инструкции е описано подробно как да се приготви и приложи инжекцията.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка Amsparity в хладилник между 2°C до 8°C.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка Amsparity в оригиналната картонена опаковка до употреба, за да се предпази от директна слънчева светлина.

Ако е необходимо, например когато Вие и Вашето дете пътувате, предварително напълнената спринцовка Amsparity може да се съхранява при стайна температура до 30°C за период до 30 дни.

Съхранявайте Amsparity, консумативите за инжекция и всички други лекарства далече от досега на деца.

Amsparity за инжекция се доставя в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, която съдържа единична доза от лекарството.

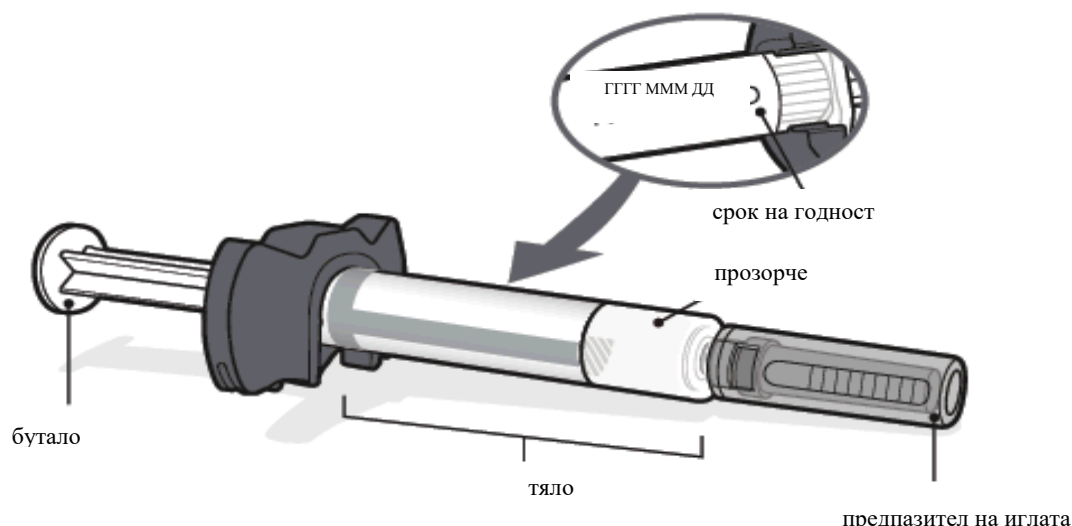
Не се опитвайте да инжектирате Amsparity на Вашето дете, докато не сте прочели и разбрали Указанията за употреба. Ако лекарят на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевтът реши, че е възможно Вие да прилагате инжекциите Amsparity на Вашето дете в домашни условия, трябва да се обучите за правилния начин за приготвяне и инжектиране на Amsparity. Важно е също така да разговаряте с лекаря на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевта, за да се уверите, че разбирате указанията за дозиране на Amsparity за Вашето дете. За да си спомните по-лесно кога да инжектирате Amsparity можете предварително да отбележите това в календара си. Говорете с лекаря на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевта, ако имате някакви въпроси относно правилния начин за инжектиране на Amsparity.

След подходящо обучение инжекцията Amsparity може да се прилага от Вашето дете или друго лице, например член на семейството или приятел.

1. Необходими консумативи

- За всяка инжекция Amsparity ще са Ви необходими следните консумативи. Намерете чиста, равна повърхност, за да поставите консумативите.
 - 1 предварително напълнена спринцовка Amsparity в блистер, в картонена опаковка
 - 1 тампон, напоен със спирт в картонената опаковка
 - 1 памучен или марлен тампон (не е включен в картонената опаковка на Amsparity)
 - Подходящ контейнер за остри предмети (не е включен в картонената опаковка на Amsparity).

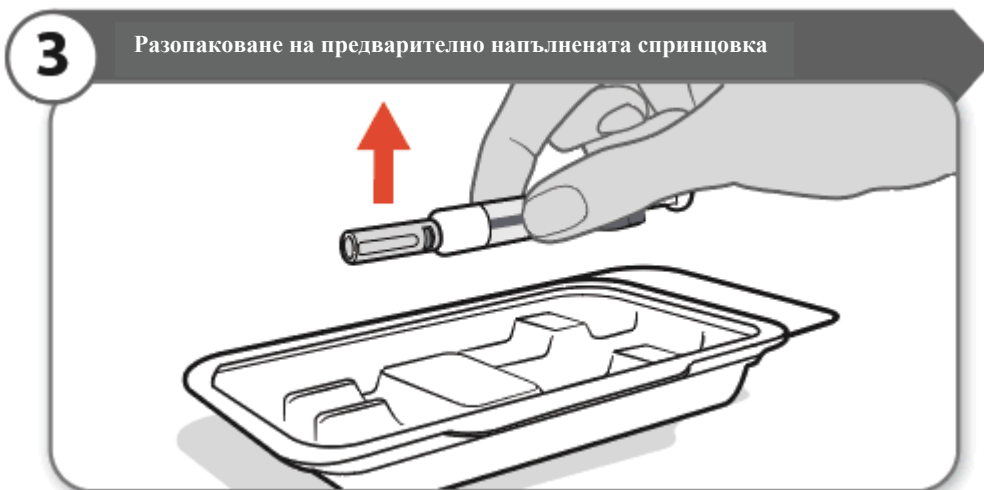
Важно: Ако имате някакви въпроси за предварително напълнената спринцовка Amsparity или лекарството на Вашето дете, говорете с лекаря, медицинската сестра или фармацевта.



2. Подготовка

- Извадете картонената опаковка с Amsparity от хладилника.
- Отворете картонената опаковка и извадете блистера с предварително напълнената спринцовка.
- Проверете картонената опаковка и блистера; **не използвайте**, ако:
 - датата на срока на годност е минала
 - била е замразена или размразена
 - била е изпусната, дори ако не изглежда повредена
 - била е извън хладилника за повече от 30 дни
 - ако изглежда повредена
 - запечатването на новата картонена опаковка е нарушено
- Ако някое от горепосочените е приложимо, изхвърлете предварително напълнената спринцовка по същия начин като използваната спринцовка. Ще Ви е необходима нова предварително напълнена спринцовка, за да приложите инжекцията на Вашето дете.
- Измийте ръцете си с вода и сапун, и ги подсушете напълно.

Ако имате някакви въпроси за лекарството на Вашето дете, говорете с лекаря на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевта.



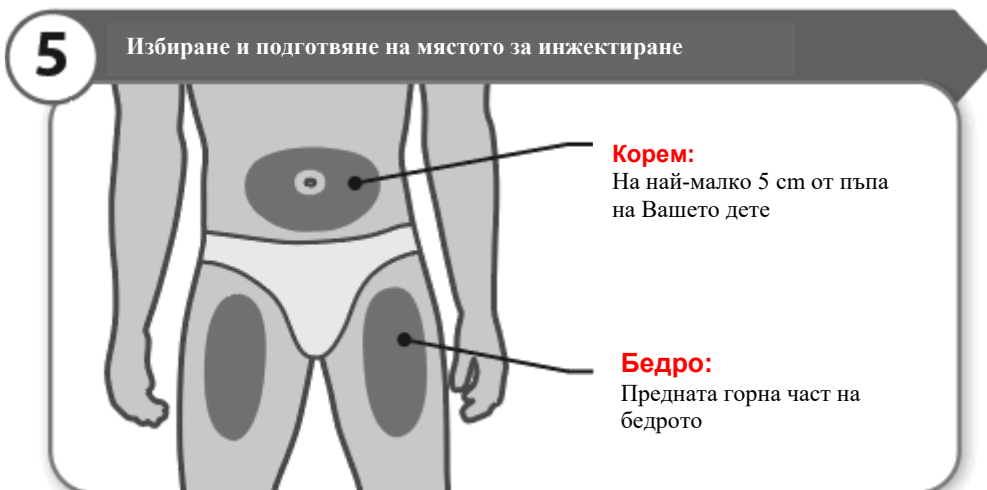
- Отлепете запечатаното хартиено покритие на блистера.
- Извадете 1 предварително напълнена спринцовка от блистера и върнете оригиналната картонена опаковка с неизползваната предварително напълнена спринцовка обратно в хладилника.
- **Не** използвайте спринцовката, ако изглежда повредена.
- Предварително напълнената спринцовка може да се използва веднага след изваждане от хладилника.
- Възможно е да установите, че използването на предварително напълнената спринцовка при стайна температура намалява болката или дискомфорта. Оставете предварително напълнената спринцовка на стайна температура, далеч от пряка слънчева светлина за 15 до 30 минути преди инжекцията на Вашето дете.
- **Не** махайте капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови за инжектиране.

Винаги дръжте предварително напълнената спринцовка за тялото, за да избегнете повреда.



- Огледайте внимателно лекарството на Вашето дете в прозорчето.
- Внимателно наклонете предварително напълнената спринцовка напред и назад, за да проверите лекарството.
- **Не** разклащайте предварително напълнената спринцовка. Разклащането може да увреди лекарството на Вашето дете.
- Уверете се, че лекарството в предварително напълнената спринцовка е бистро и безцветно до много светлокафяво и не съдържа люспи или частици. Нормално е в прозорчето да има едно или повече въздушни мехурчета. **Не** се опитвайте да отстранявате въздушните мехурчета.

Ако имате някакви въпроси за лекарството на Вашето дете, говорете с лекаря, медицинската сестра или фармацевта.



- Избирайте различно място при всяко инжектиране на Вашето дете.
- **Не** поставяйте инжекцията в области в близост до кост или такива, където кожата на Вашето дете е със синини, зачервена, възпалена (чувствителна) или втвърдена. Избягвайте инжектиране в области с белези или стрии.
 - Ако Вашето дете има псориазис, **не** инжектирайте директно в надигнати, удебелени, зачервени или люспести области, или лезии по кожата на Вашето дете.
- **Не** инжектирайте през дрехите на Вашето дете.
- Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.
- Оставете мястото на инжектиране да изсъхне.

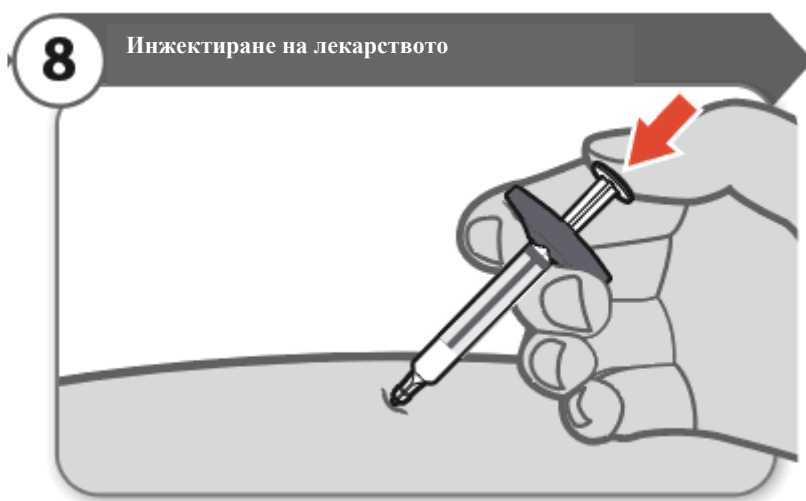


- Хванете предварително напълнената спринцовка за тялото. Когато сте готови за инжектиране изтеглете внимателно предпазителя на иглата право нагоре и надалеч от тялото си.
- Нормално е да видите няколко капки от лекарството на върха на иглата, когато свалите предпазителя.
- Изхвърлете предпазителя на иглата в контейнер за остри предмети.
Забележка: Внимавайте при работа с предварително напълнената спринцовка, за да избегнете случайно нараняване с иглата.



- Внимателно захванете гънка на кожата на почистеното място за инжектиране.
- Вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл от 45 градус, както е показано.
- След като иглата е въведена, отпуснете кожната гънка.

Важно: Не вкарвайте иглата отново в кожата на Вашето дете. Ако иглата вече е била въведена в кожата и промените решението си къде да инжектирате, ще Ви е необходима нова предварително напълнена спринцовка.



- Като използвате бавен и постоянен натиск, натиснете буталото изцяло докрай, докато тялото се изпразни. За приложение на дозата обикновено са необходими от 2 до 5 секунди.

Забележка: Препоръчва се да задържите предварително напълнената спринцовка в кожата за още 5 секунди, след като буталото е натиснато докрай.

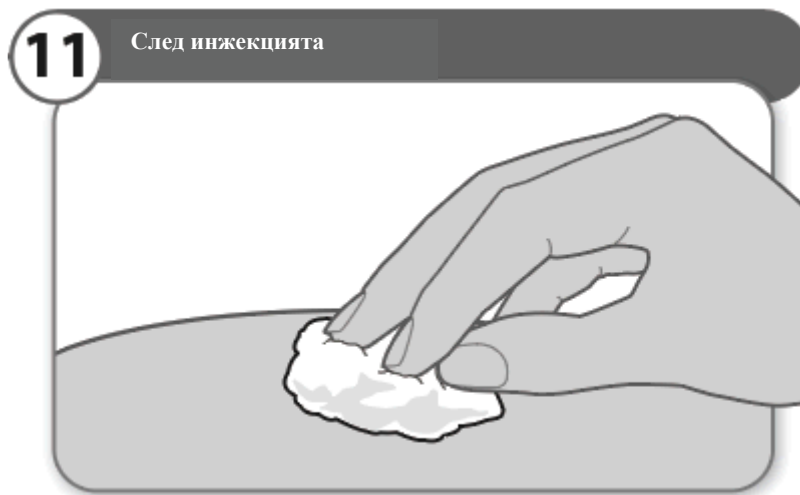
- Изтеглете иглата от кожата под същия ъгъл, под който е въведена.



- Проверете дали цялото количество лекарство на Вашето дете от предварително напълнената спринцовка е приложено.
 - **Никога не въвеждайте отново иглата.**
 - **Никога не поставяйте обратно предпазителя на иглата.**
- Забележка:** Ако сивата глава на буталото не е в показаната позиция, възможно е да не сте инжектирали цялото количество лекарство на Вашето дете. Незабавно говорете с лекаря на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевта.



- Незабавно изхвърлете спринцовката съгласно указанията от лекаря на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевта и съобразно местното законодателство относно здравето и безопасността.



- Огледайте внимателно мястото на инжектиране на Вашето дете. Ако има кръв, използвайте чист памучен или марлен тампон, за да натиснете леко върху мястото на инжектиране за няколко секунди.
- **Не** разтривайте мястото на инжектиране.
Забележка: Съхранявайте неизползваните спринцовки в хладилник в оригиналната картонена опаковка.

Вижте на обратната страна за
 Листовка: информация за пациента

Листовка: информация за пациента

Amsparity 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор адалимуаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започне да прилагате на Вашето дете това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Лекарят на Вашето дете ще Ви даде също напомняща карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознати, преди на Вашето дете да започне приложението на Amsparity и по време на лечението с Amsparity. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си или при детето си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.
- 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 или фармацевта на Вашето дете. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка вж. точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Amsparity и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приложите Amsparity на Вашето дете
3. Как да използвате Amsparity
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Amsparity
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Amsparity и за какво се използва

Amsparity съдържа активното вещество адалимуаб – лекарство, което действа на имунната (защитната) система на Вашето дете.

Amsparity е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:

- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- педиатричен артрит, свързан с ентезит
- псориазис с плаки при педиатрични пациенти
- гноен хидраденит при юноши
- болест на Крон при педиатрични пациенти
- улцерозен колит при педиатрични пациенти
- увеит при педиатрични пациенти

Активното вещество в Amsparity, адалимуаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфична мишена в тялото.

Мишената на адалимуаб е друг протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който участва в имунната (защитната) система и е наличен в повишени нива при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Като се свързва към TNF α , Amsparity блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено първо възниква в детска възраст.

Amsparity се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на Вашето дете ще бъде прилаган Amsparity за лечение на неговия полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.

Педиатричен артрит, свързан с ентезит

Педиатричният артрит, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и местата на свързване на сухожилията към костите.

Amsparity се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на Вашето дете ще бъде прилаган Amsparity за лечение на неговия артрит, свързан с ентезит.

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Псориазисът с плаки е възпалително кожно заболяване, което предизвиква появата на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Псориазисът с плаки може да засегне и ноктите, като ги прави чупливи, води до удебеляване и отделяне на нокъта 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.

Amsparity се използва за лечение на тежък хроничен псориазис с плаки при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които лекарствата, прилагани върху кожата, и лечението с УВ светлина не са действали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит при юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите може 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 участъци могат да останат и белези.

Amsparity се използва за лечение на гнойен хидраденит при юноши над 12-годишна възраст. Amsparity може да намали броя на възлите и абсцесите и болката при Вашето дете, която често е свързана с болестта. Първоначално на Вашето дете може да бъдат дадени други лекарства. Ако Вашето дете не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, на Вашето дете ще бъде приложен Amsparity.

Болест на Крон при педиатрични пациенти

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Amsparity се използва за лечение на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Ако Вашето дете страда от болестта на Крон, първоначално на детето може да бъдат прилагани други лекарства. Ако Вашето дете не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, на детето ще бъде прилаган Amsparity за намаляване на признаците и симптомите на болестта на Крон.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво. Amsparity се използва за лечение на умерен до тежък улцерозен колит при деца 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 назначен Amsparity за намаляване на признаците и симптомите на неговото заболяване.

Увеит при педиатрични пациенти

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части 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). Amsparity действа като намалява това възпаление.

Amsparity се използва за лечение на деца и юноши, от 2 годишна възраст с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото.

Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на Вашето дете ще бъде прилаган Amsparity за намаляване на признаците и симптомите на неговата болест.

2. Какво трябва да знаете, преди да приложите Amsparity на Вашето дете да използва Amsparity

Не прилагайте Amsparity

- ако Вашето дете е алергично към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако Вашето дете има тежка инфекция, включително активна туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта) или опортюнистични инфекции (необичайни инфекции, свързани с отслабена имунна система). Важно е да кажете на лекаря на Вашето дете, ако то има симптоми на инфекция, например треска, рани, усещане за умора, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако Вашето дете има умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате лекаря на Вашето дете, ако то е имало или има сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря на Вашето дете или фармацевта преди използването на Amsparity.

Важно е Вие и лекарят на Вашето дете да запишете търговското име и партидния номер на лекарството на детето.

Алергични реакции

- Ако Вашето дете получи алергична реакция със симптоми, като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Amsparity и незабавно се свържете с лекаря на Вашето дете, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна инфекция или инфекция в една част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с лекаря на Вашето дете преди употребата на Amsparity. Ако не сте сигурни, свържете се с лекаря на Вашето дете.
- По време на лечението с Amsparity Вашето дете може да се разболее по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако детето Ви има проблеми с белите си дробове. Тези инфекции може да са сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други опортюнистични инфекции (необичайни инфекциозни организми), както и сепсис (отравяне на кръвта). В редки случаи, тези инфекции може да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате лекаря на Вашето дете за появата на симптоми като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Лекарят на Вашето дете може да препоръча временно спиране на Amsparity.

Туберкулоза (ТБ)

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, лекарят на Вашето дете ще изследва детето Ви за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Amsparity. 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 кажете на лекаря на Вашето дете, ако то някога е имало туберкулоза, или ако е било в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако детето Ви има активна туберкулоза, не използвайте Amsparity.
- 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 (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте лекаря на Вашето дете.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Кажете на лекаря на Вашето дете, ако то е живяло или е пътувало в региони, където гъбични инфекции, като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза се срещат често (са ендемични).
- Информирайте лекаря на Вашето дете, ако то е имало инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Вие и лекарят на Вашето дете трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Amsparity. Важно е да информирате лекаря на Вашето дете за появата на симптоми на инфекции, като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Хепатит В

- Информирайте лекаря на Вашето дете, ако то е носител на вируса на хепатит В (HBV), ако има активна HBV инфекция или считате, че е изложено на риск от развитие на HBV. Лекарят на Вашето дете трябва да изследва детето Ви хепатит В (HBV). Адалимумаб

може да причини повторно активиране на HBV инфекцията при хора, носители на вируса. В някои редки случаи, особено ако Вашето дете приема други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV инфекцията може да бъде животозастрашаващо.

Операция или стоматологична процедура

- Ако на Вашето дете предстои операция или стоматологична процедура, информирайте лекаря на детето, че то приема Amsparity. Лекарят на Вашето дете може да препоръча временно спиране на Amsparity.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако Вашето дете има или развие демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга изолационната обвивка на нервите, като множествена склероза), лекарят на детето ще реши дали е необходимо то да получава или да продължи да получава Amsparity. Незабавно информирайте лекаря на Вашето дете, ако то получи симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката, или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксиниране

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се поставят по време на лечението с Amsparity, понеже може да причинят инфекции. Посъветвайте се с лекаря на Вашето дете, преди на детето да бъдат прилагани каквито и да било ваксини. Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани за тяхната възраст ваксинации, преди да започнат на лечението с Amsparity. Ако по време на бременност майката е приемала Amsparity бебето може да има по-висок риск за развитие на инфекция до пет месеца след последната доза Amsparity, която е поставена по време на бременността. Важно е да информирате педиатъра и другите медицински специалисти, че майката е лекувана с Amsparity по време на бременността, така че да могат да решат, кога на бебето трябва да се направи каквато и да е ваксина.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да информирате лекаря, ако детето е имало или има сериозно сърдечно заболяване. Ако Вашето дете има лека сърдечна недостатъчност и се лекува с Amsparity, състоянието на сърдечната му недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от лекаря на детето. Ако то развие нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по неговите краката), трябва незабавно да се свържете с лекаря на Вашето дете.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето при детето Ви. Ако Вашето дете развие треска, която не изчезва, синини или много лесно кървене или изглежда много бледо, веднага се свържете с лекаря на Вашето дете. Лекарят на Вашето дете може да реши да спре лечението му.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, приемащи адалимумаб или други TNF α -блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом и левкемия (ракови заболявания, които засягат кръвните клетки и

костния мозък). Ако Вашето дете получава Amsparity, 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 адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарствата азатиоприн или меркаптопурин. Кажете на лекаря на Вашето дете, ако то приема азатиоприн или меркаптопурин с Amsparity.

- В допълнение наблюдавани са случаи на немеланомни форми на рак на кожата при пациенти, прилагащи адалимумаб. Ако по време или след лечението се появят нови области на увредена кожа или ако съществуващи белези или области на увреждане променят вида си, кажете на лекаря на Вашето дете.
- Има случаи на ракови заболявания, различни от лимфом, при пациенти с определен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF α -блокатор. Ако Вашето дете има ХОББ или е заклет пушач, трябва да обсъдите с лекаря на детето дали лечението с TNF α -блокатор е подходящо за Вашето дете.

Автоимунно заболяване

- В редки случаи лечението с Amsparity може да доведе до симптоми, наподобяващи лупусоподобен синдром. Свържете се с лекаря на Вашето дете, ако се появят симптоми като упорит, необясним обрив, треска, болки в ставите или умора.

Други лекарства и Amsparity

Трябва да кажете на лекаря на Вашето дете или фармацевта, ако то приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

Amsparity може да се прилага заедно с метотрексат или определени модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (например сулфасализин, хидроксихлорокин, лефлуномид и злато-съдържащи инжекционни форми), кортикостероиди или болкоуспокояващи лекарства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

На Вашето дете не трябва да се прилага Amsparity с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозни инфекции. Комбинирането на адалимумаб, както и на други TNF-антагонисти, и анакинра или абатацепт не се препоръчва поради вероятно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към лекаря на Вашето дете.

Бременност и кърмене

Вашето дете трябва да обмисли употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължи предпазването поне 5 месеца след последното лечение с Amsparity.

Ако Вашата дъщеря е бременна, мисли, че може да е бременна, или планира да има бебе, посъветвайте се с нейния лекар относно приложението на това лекарство.

Amsparity трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.

Според проучване при бременност не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.

Amsparity може да се използва по време на кърмене.

Ако Вашата дъщеря е получавала Amsparity по време на своята бременност, бебето ѝ може да е изложено на повишен риск от развитие на инфекция. Важно е да информирате педиатъра и другите медицински специалисти за използването на Amsparity по време на бременността, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксина. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Amsparity може да повлияе в малка степен способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. Усещане за световъртеж (вертиго) и зрителни нарушения могат да се появят след прием на Amsparity.

Amsparity съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,16 mg полисорбат 80 във всеки 0,8 ml еднодозов флакон, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml полисорбат 80. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вашето дете има установени алергии.

Amsparity съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,8 ml доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Amsparity

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал лекарят на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевтът. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевта. Лекарят на Вашето дете може да предпише друго количество Amsparity, ако детето се нуждае от различна доза.

Amsparity се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожно приложение).

Деца и юноши с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло от 10 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Amsparity е 20 mg през седмица.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, от 2-годишна възраст с тегло от 30 kg или повече

Препоръчителната доза Amsparity е 40 mg през седмица.

Деца и юноши с артрит, свързан с ентезит

Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Amsparity е 20 mg през седмица.

Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Amsparity е 40 mg през седмица.

Деца и юноши с псориазис

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Amsparity е начална доза от 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Amsparity е начална доза от 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Гноен хидраденит при юноши на възраст от 12 до 17 години с тегло над 30 kg

Препоръчителната доза Amsparity е първоначална доза 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Препоръчително е всеки ден да правите антисептично почистване на засегнатите области.

Деца и юноши с болест на Крон

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло под 40 kg

Обичайната схема на приложение е 40 mg първоначално, последвано от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg, две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на приема до 20 mg всяка седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече

Обичайната схема на приложение е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) първоначално, последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на Вашето дете може да предпише първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или по две инжекции 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 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на Вашето дете може да увеличи а дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с улцерозен колит

Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg

Първоначално обичайната доза Amsparity е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg (като една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Пациентите, които навършват 18 години, докато получават 40 mg през седмица, трябва да продължат с тяхната предписана доза.

Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече

Първоначално обичайната доза Amsparity е 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.

Пациентите, които навършват 18 години, докато получават 80 mg през седмица, трябва да продължат с тяхната предписана доза.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло под 30 kg

Обичайната доза Amsparity е 20 mg през седмицата с метотрексат.

Лекарят на Вашето дете може също да предпише начална доза 40 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Обичайната доза Amsparity е 40 mg през седмицата с метотрексат.

Лекарят на Вашето дете може също да предпише начална доза 80 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Начин на приложение и път на въвеждане

Amsparity се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания относно инжектирането на Amsparity са предоставени в „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Amsparity

Ако случайно инжектирате на Вашето дете по-голямо количество течност Amsparity или сте инжектирали Amsparity по-често от необходимото, обадете се на лекаря или фармацевта на Вашето дете и обяснете, че то е приело повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката или флакона на лекарството, дори да е празна.

Ако сте използвали по-малко от необходимата доза Amsparity

Ако случайно сте инжектирали на Вашето дете по-малко количество течност Amsparity или сте инжектирали на Вашето дете Amsparity по-рядко от необходимото, обадете се на лекаря или фармацевта на Вашето дете и обяснете, че то е приело повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката или флакона на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Amsparity

Ако сте пропуснали да поставите на детето си инжекция Amsparity, трябва да инжектирате следващата доза Amsparity 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 Вашето дете е спряло употребата на Amsparity

Решението да спрете да използвате Amsparity трябва да се обсъди с лекаря на Вашето дете. При спиране на лечението, симптомите на Вашето дете може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта.

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. Нежеланите реакции могат да възникнат най-малко до 4 месеца след последното инжектиране на Amsparity.

Спешно потърсете медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци:

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция;
- подуване на лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при физическа активност или при лягане, или отоци по краката.

Информирайте лекаря на Вашето дете колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- признаци и симптоми на инфекция, като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, усещане за слабост или умора или кашлица;
- симптоми на проблеми на нервите, като мравучкане, скованост, двойно виждане или слабост на ръка или крак;
- признаци на рак на кожата, като подуване или отворена рана, която не заздравява;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като постоянно висока температура, поява на синини, кръвене, бледост.

Признаците и симптомите, описани по-горе, може да представляват нежелани реакции, изброени по-долу, което може да се наблюдава при адалимумаб:

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;
- абдоминална (коремна) болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите или ставите.

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” или скованост;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и крака);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (усещане за световъртеж);
- усещане за учестено биене на сърцето;
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (твърдо подуване със съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кръвене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест;
- „сух” синдром (включително 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 (натрупване на течност в тялото, което предизвиква подуване на засегнатата тъкан);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кръвене или появата на синини;
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични (необичайни) инфекции (които включват туберкулоза и други инфекции), които се проявяват при понижаване на резистентността на заболявания;
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво);

- рак, включително рак, който засяга лимфната система (лимфом) и меланом (вид кожен рак);
- имунни нарушения, които може да засягат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като състояние, наречено саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- тремор (треперене);
- невропатия (увреждане на нервите);
- удар;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене на сърцето като прескачане;
- 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);
- белодробен емболизъм (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;
- чернодробна стеатоза (натрупване на мазнини в клетките на черния дроб);
- нощно изпотяване;
- белези;
- отпускане на коремните мускули;
- системен лупус еритематозес (имунно нарушение, включващо възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органни системи);
- прекъсване на съня;
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции с шок;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на очния нерв и синдром на Гилеи-Баре състояние, което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на червата (отвор в чревната стена);
- хепатит (чернодробно възпаление);
- повторно активиране на хепатит В инфекция;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове);
- синдром на Стивънс-Джонсън (животозастрашаваща реакция с грипоподобни симптоми и обрив с мехури);
- оток на лицето (подуване на лицето), свързано с алергични реакции;

- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локализирано 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 (рядък рак на кръвта, който често е летален);
- меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата;
- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдавано като кожни обриви, придружени от мускулна слабост);
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо).

Някои нежелани реакции, наблюдавани при адалимумаб, може да нямат симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (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.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на 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 човека)

- повишена стойност на билирубина (чернодробен кръвен тест).

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 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 или фармацевта на Вашето дете. 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 Amsparity

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/картонената кутия след „Годен до:“.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например при пътуване), флаконът за еднократна употреба Amsparity може да се съхранява при стайна температура (до 30°C) за максимален период от 30 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, флаконът **трябва да се използва в рамките на 30 дни или да се изхвърли**, дори и да е върнат в хладилника.

Трябва да запишете датата, когато флаконът е изваден за първи път от хладилника, и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата, в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Amsparity

Активно вещество: адалимумаб.

Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, динатриев едетат дихидрат, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции (вижте точка 2 „Amsparity съдържа полисорбат 80“ и „Amsparity съдържа натрий“).

Как изглежда флаконът Amsparity и какво съдържа опаковката

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор във флакони се доставя под формата на стерилен разтвор, съдържащ 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтвор.

Флаконът Amsparity е стъклен флакон, съдържащ бистър, безцветен до много светлокафяв разтвор на адалимумаб. Всяка опаковка съдържа 2 кутии, всяка от тях съдържаща 1 флакон, 1 празна стерилна спринцовка, 1 игла, 1 адаптор за флакон и 2 тампона, напоени със спирт.

Amsparity може да се предлага като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Белгия

или

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland:
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

SlovenijaPfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

IrelandPfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Указание за приготвяне и приложение на инжекцията Amsparity:

Следващите указания ще Ви обяснят как трябва да инжектирате Amsparity. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.

Не се опитвайте да инжектирате Amsparity на Вашето дете, докато не сте прочели и разбрали Указанията за употреба. Ако лекарят на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевтът реши, че е възможно Вие да прилагате инжекциите Amsparity на Вашето дете в домашни условия, трябва да се обучите относно правилния начин за приготвяне и инжектиране на Amsparity.

Важно е също така да разговаряте с лекаря на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевта, за да се уверите, че разбирате указанията за дозиране на Amsparity за Вашето дете. За да си спомните по-лесно кога да инжектирате Amsparity можете предварително да отбележите това в календара си. Говорете с лекаря на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевта, ако имате някакви въпроси относно правилния начин за инжектиране на Amsparity.

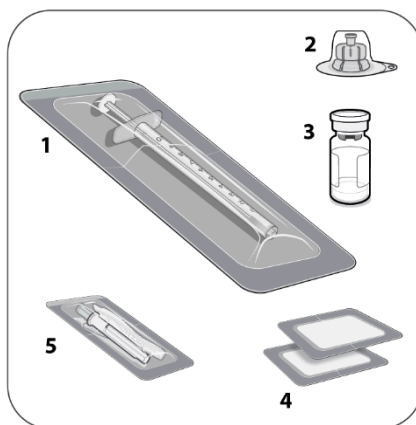
След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

Грешка при изпълнението на следващите стъпки, така както са описани, може да причини замърсяване, което да доведе до инфекция на Вашето дете.

Инжекционният разтвор не трябва да се смесва в същата спринцовка или флакон с друг лекарствен продукт.

1) Подготовка

- Уверете се, че знаете подходящото количество (обем), необходимо за приложение. Ако не знаете количеството, **СПРЕТЕ ДО ТУК** и говорете с лекаря на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевта за допълнителни инструкции.
- Ще Вие необходим специален контейнер за отпадъци, като контейнер за остри предмети, или съгласно указанията на лекаря, медицинската сестра или фармацевта на Вашето дете. Сложете контейнера на мястото, където ще работите.
- Измийте старателно ръцете си.
- Извадете от опаковката едната кутия, съдържаща една спринцовка, един адаптор за флакон, един флакон, два тампона, напоени със спирт и една игла. Ако в опаковката има втора кутия за още една инжекция, незабавно я върнете в хладилника.
- Проверете срока на годност върху кутията. **НЕ** използвайте нищо от опаковката след датата обозначена на кутията.
- Поставете следните неща върху чиста повърхност, **НЕ ГИ ВАДЕТЕ** все още от индивидуалните им опаковки.
 - Една спринцовка от 1 ml (1)
 - Един адаптор за флакон (2)
 - Един флакон Amsparity за инжекционно приложение за педиатрична употреба (3)
 - Два тампона, напоени със спирт (4)
 - Една игла (5)

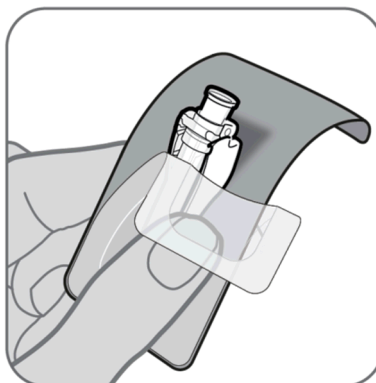


Amsparity е течност, която е бистра и безцветна до много светлокафява и не съдържа люспи или частици. **НЕ** използвайте течността, ако забележите помътняване или оцветяване, или съдържание на парцалеста утайка или частици.

2) Приготвяне на доза Amsparity за инжектиране

Обща работа: **НЕ** изхвърляйте каквито и да е отпадъчни материали до завършване на инжекцията.

- Пригответе иглата чрез частично отваряне на опаковката откъм най-близкия край до жълтия наконечник на спринцовката. Отворете опаковката дотолкова, че да се покаже жълтият наконечник на спринцовката. Оставете опаковката с прозрачната страна нагоре.

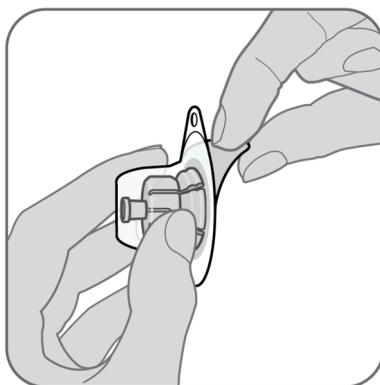


- Отстранете пластмасовата капачка от флакона, за да откриете запушалката на флакона.

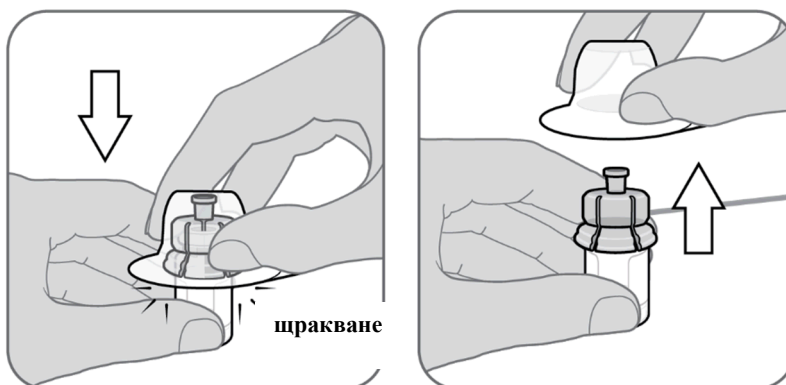


- Използвайте един от двата тампона, напоени със спирт, за да почистите запушалката на флакона. **НЕ** докосвайте запушалката на флакона, след като сте я почистили с тампона.

- Отворете опаковката на адаптора за флакона, но все още не вадете адаптора за флакон.



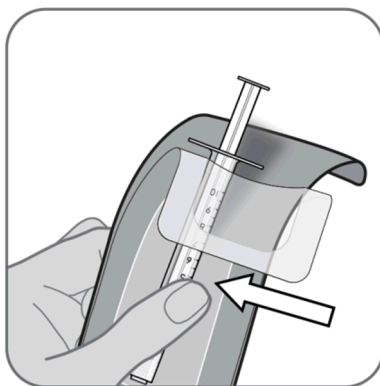
- Хванете флакона със запушалката нагоре.
- Прикачете адаптора, както е все още в прозрачната опаковка, към запушалката с натискане надолу, докато адапторът щракне на мястото си.
- Когато сте сигурни, че адапторът е прикачен за флакона, издърпайте опаковката от адаптора.
- Внимателно поставете флакона с адаптора върху почистеното поле за работа. Бъдете внимателни да не падне. **НЕ** докосвайте адаптора.



- Пригответе спринцовката, като частично отворите опаковката откъм най-близкия до бялото бутало край.
- Отстранете прозрачната опаковка дотолкова, че да разопаковате само бялото бутало, но не изваждайте спринцовката от опаковката.
- Дръжте опаковката на спринцовката и **БАВНО** издърпайте бялото бутало до 0,1 ml над предписаната доза (например, ако предписаната доза е 0,5 ml, издърпайте бялото бутало до 0,6 ml). **НИКОГА** не преминавайте позицията от 0,9 ml, независимо от предписаната доза.
- Вие ще зададете обема на предписаната доза при една от следващите стъпки.
- **НЕ** изваждайте напълно бялото бутало от спринцовката.

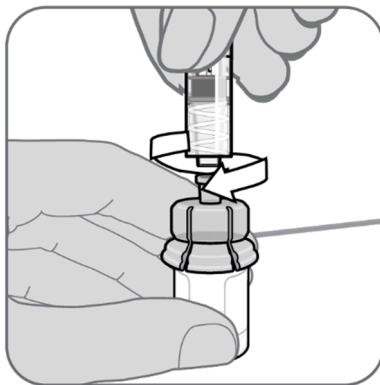
ЗАБЕЛЕЖКА:

Ако бялото бутало е изтеглено напълно от спринцовката, изхвърлете спринцовката и се свържете с доставчика на Amsparity на Вашето дете за подмяна. **НЕ СЕ** опитвайте да вкарате бялото бутало отново в спринцовката.

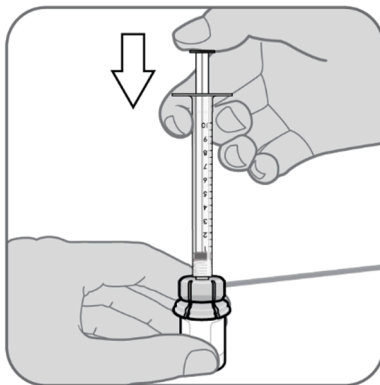


Доза + 0,1 ml

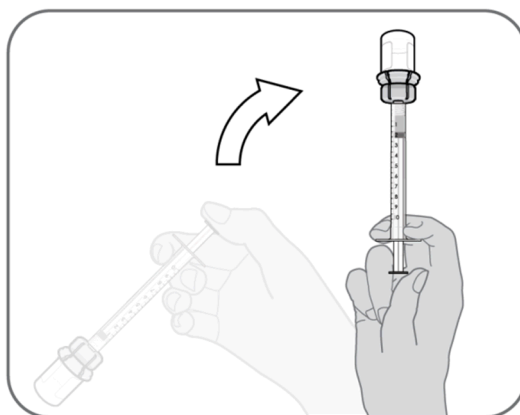
- **НЕ** използвайте бялото бутало, за да извадите спринцовката от опаковката. Хванете спринцовката в градуираната област и я извадете от опаковката. В нито един момент **НЕ** оставяйте спринцовката.
- Докато държите здраво адаптора за флакон, вкарайте върха на спринцовката в адаптора и завъртете спринцовката по посока на часовниковата стрелка с едната ръка, докато се закрепи здраво. **НЕ** претягайте!



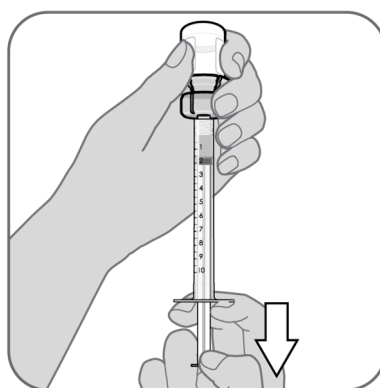
- Докато държите флакона, избутайте бялото бутало до долу. Тази стъпка е важна, за да изтеглите точната доза.



- Дръжте бялото бутало и обърнете флакона и спринцовката обратно.



- **БАВНО** издърпайте бялото бутало до 0,1 ml над предписаната доза. Това е важно, за да изтеглите точната доза. Вие ще определите точния обем на предписаната доза в стъпка 4, Приготвяне на дозата. Например ако предписаната доза е 0,5 ml, изтеглете бялото бутало до 0,6 ml. Ще видите течното лекарство да преминава от флакона в спринцовката.



- Натиснете бялото бутало обратно, за да се върне течното лекарство обратно във флакона. Отново **БАВНО** издърпайте бялото бутало до 0,1 ml над предписаната доза. Това е важно, за да получите точната доза и за да избегнете въздушни мехурчета в течността. Вие ще определите точния обем на предписаната доза в стъпка 4, Приготвяне на дозата.

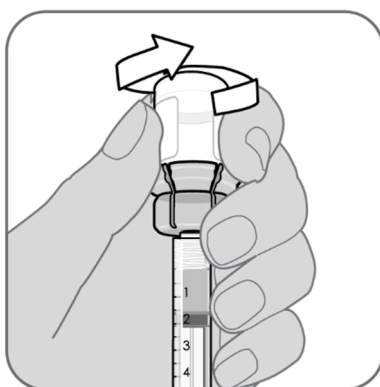


- Ако видите останали въздушни мехурчета в течното лекарство в спринцовката, може да повторите действието до 3 пъти. **НЕ** разклащайте спринцовката.

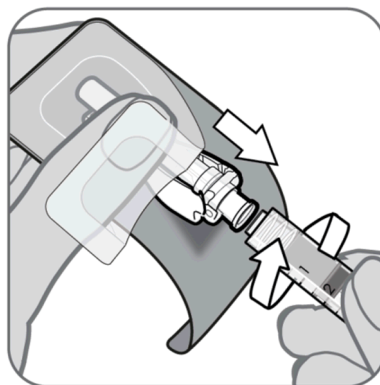
ЗАБЕЛЕЖКА:

Ако бялото бутало е изтеглено напълно от спринцовката, изхвърлете спринцовката и се свържете с този, от когото сте получили Amsparity за замяна. **НЕ СЕ** опитвайте да вкарате бялото бутало отново в спринцовката.

- Докато все още държите спринцовката нагоре за градуираната част, отделете адаптора на флакона чрез отвъртване на адаптора с другата ръка. Уверете се, че сте отделили адаптора с флакона от спринцовката. **НЕ** докосвайте върха на спринцовката.



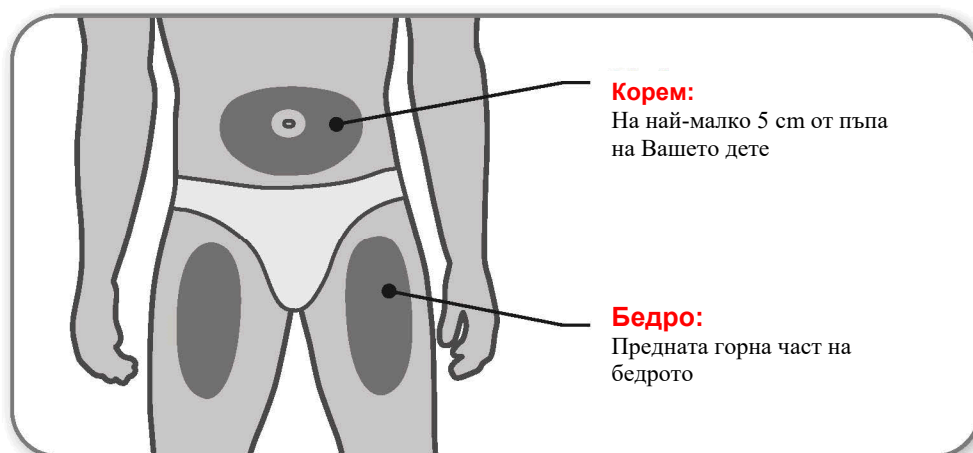
- Ако се вижда голям въздушен мехур близо до върха на спринцовката, **БАВНО** натиснете бялото бутало навътре в спринцовката, докато течността започне да влиза във върха на спринцовката. **НЕ** позволявайте бялото бутало да премине позицията на дозата.
- Например: Ако предписаната доза е 0,5 ml, **НЕ** натискайте бялото бутало, така че то да преминава позицията 0,5 ml.
- Проверете дали течността, оставаща в спринцовката, е най-малкият предписан дозов обем. Ако оставащият обем е под този на предписаната доза, **НЕ** използвайте спринцовката и говорете с лекаря на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевта.
- Със свободната си ръка вземете опаковката с иглата с жълтия конектор на спринцовката надолу.
- Държейки спринцовката нагоре, вкарайте върха на спринцовката в жълтия конектор и завъртете, както е показано от стрелката на картинката, докато се затегне. Сега иглата е прикачена към спринцовката.



- Отделете опаковката на иглата, но **НЕ** свалйте прозрачната капачка на иглата.
- Поставете спринцовката на почистеното за работа място. Незабавно продължете с подготвяне на мястото на инжектиране.

3) Избиране и подготвяне на мястото за инжектиране

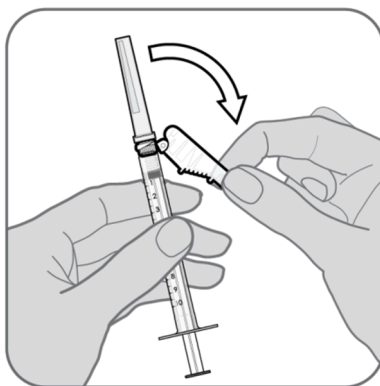
- Изберете място на корема или бедрото. **НЕ** използвайте мястото на последната инжекция.
- Всяка следваща инжекция трябва да се постави най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране.



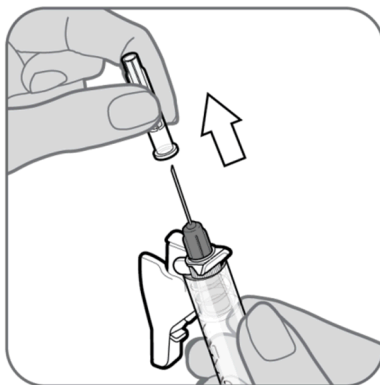
- **НЕ** инжектирайте на места, където кожата е зачервена, посиняла или твърда. Това може да означава, че мястото е инфектирано и трябва да говорите с лекаря на Вашето дете.
 - Ако Вашето дете има псориазис, не инжектирайте директно в надигнати, удебелени, зачервени или люспести области или лезии по кожата.
- За да намалите риска от инфекция, почистете мястото на инжектиране с другия тампон, напоен със спирт. **НЕ** докосвайте повече мястото преди инжектиране.

4) Приготвяне на дозата

- Вземете спринцовката с иглата нагоре.
- Използвайте другата ръка, за да обърнете розовия предпазител на иглата надолу към спринцовката.



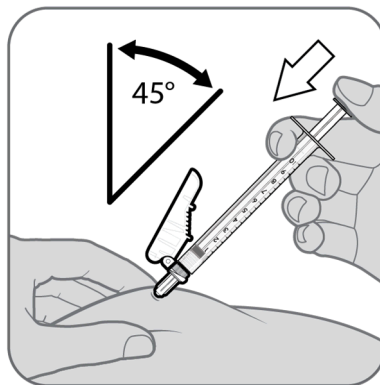
- Свалете прозрачната капачка като я дръпнете нагоре с другата ръка.



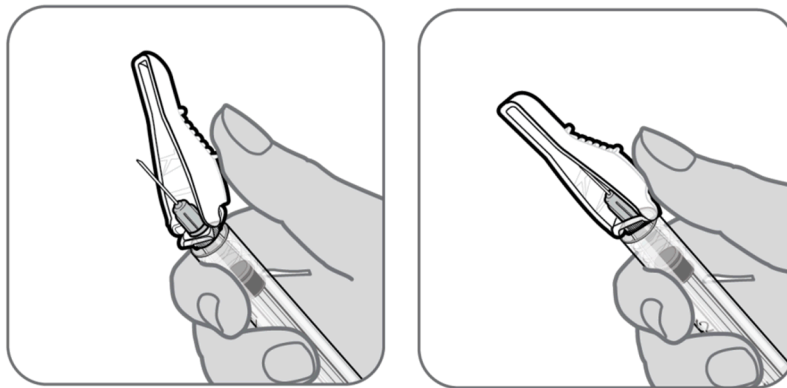
- Иглата е чиста.
- **НЕ** докосвайте иглата.
- **НЕ** оставяйте спринцовката след махане на прозрачната капачка на иглата.
- **НЕ** се опитвайте да сложите капачката обратно върху иглата.
- Дръжте спринцовката на нивото на очите с игла, сочеща нагоре, за да видите ясно количеството. Бъдете внимателни да не пръснете лекарство в очите си.
- Проверете отново предписаното количество лекарство.
- Натиснете бялото бутало внимателно в спринцовката, докато съдържанието ѝ стане колкото предписаното. Излишното количество течност може да излезе от иглата, докато натискате бялото бутало. **НЕ** бършете върха на иглата.

5) Инжектиране на Amsparity

- Внимателно захванете със свободната ръка почистената част от кожата и здраво я задръжте.
- С другата ръка ориентирайте спринцовката под ъгъл 45° спрямо кожата.
- С бързо и рязко движение забодете иглата до основата ѝ в кожата.
- Пуснете кожата, която сте хванали.
- Като използвате бавен и постоянен натиск, натиснете бялото бутало, за да инжектирате течното лекарство, докато спринцовката се изпразни.
- Когато спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, като внимавате да я извадите под същия ъгъл.
- Проверете дали е приложено цялото количество лекарство на Вашето дете от предварително напълнената спринцовка.



- Внимателно дръпнете розовия предпазител на иглата над иглата, шракнете на място и поставете спринцовката с иглата на работното място. **НЕ** слагайте прозрачната капачка обратно върху иглата.



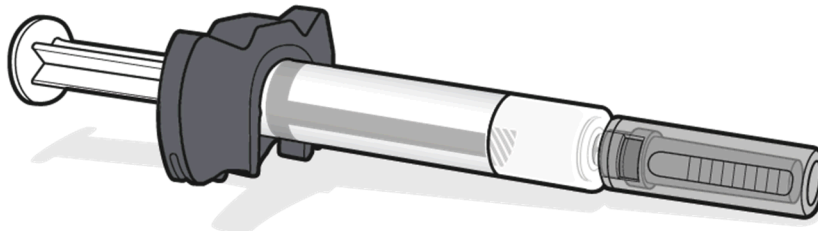
- Като използвате парче марля, натиснете мястото на инжектиране за 10 секунди. Може да потече малко кръв. **НЕ** разтривайте мястото на инжектиране. По желание можете да поставите лепенка.

6) Изхвърляне на материалите

- Ще Вие необходим специален контейнер за отпадъци, като контейнер за остри предмети, или съгласно указанията на лекаря на Вашето дете, медицинската сестра или фармацевта.
- Сложете спринцовката с иглата, флакона и адаптора в специалния контейнер за остри предмети. **НЕ** изхвърляйте тези предмети в контейнера за домашни отпадъци.
- Спринцовката, иглата, флаконът и адапторът **НЕ ТРЯБВА** да се употребяват отново.
- През цялото време съхранявайте специалния контейнер на място, недостъпно за деца.
- Изхвърлете всички останали използвани предмети във Вашия контейнер за домашни отпадъци.

Листовка: информация за пациента

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимумаб (adalimumab)



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 Amsparity и по време на лечението с Amsparity. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и 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 (вж. точка 4).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Amsparity и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Amsparity
3. Как да използвате Amsparity
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Amsparity
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Amsparity и за какво се използва

Amsparity съдържа активното вещество адалимумаб – лекарство, което действа на Вашата имунната (защитната) система.

Amsparity е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Педиатричен артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориазис
- Псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит и

- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Amsparity, адалимумаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфична мишена в тялото.

Мишената на адалимумаб е друг протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който участва в имунната (защитната) система и е наличен в повишени нива при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Като се свързва към TNF α , Amsparity блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Amsparity се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде приложен Amsparity за лечение на Вашия ревматоиден артрит.

Amsparity се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Amsparity може да забави увреждането на хрущялите и костите на ставите, предизвикано от заболяването и да подобри физическата активност.

Обикновено Amsparity се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Amsparity може да се прилага и самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания на ставите, които обикновено възникват в детска възраст.

Amsparity се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години. Първоначално на пациентите могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на пациентите ще бъде приложен Amsparity за лечение на техния полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.

Артрит, свързан с ентезит, при педиатрични пациенти

Артритът, свързан с ентезит, при педиатрични пациенти е възпалително заболяване на ставите и местата на свързване на сухожилията към костите.

Amsparity се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на Вашето дете ще бъде прилаган Amsparity за лечение на неговия артрит, свързан с ентезит.

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.

Amsparity се използва при възрастни за лечение на тези заболявания. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде приложен Amsparity за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

Amsparity се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Amsparity може да забави увреждането на хрущялите и костите на ставите, предизвикани от заболяването и да подобрят физическата активност.

Псориазис с плаки при възрастни и деца

Псориазисът с плаки е възпалително кожно заболяване, което предизвиква появата на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Псориазисът с плаки може да засегне и ноктите, като ги прави чупливи, води до удебеляване 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.

Amsparity се използва за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни. Amsparity се използва за лечение на тежък псориазис с плаки при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които лекарствата, прилагани върху кожата, и лечението с УВ светлина не са действали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

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 участъци могат да останат и белези.

Amsparity се използва за лечение на гноен хидраденит при възрастни и юноши от 12-годишна възраст. Amsparity може да намали броя на Вашите възли и абсцеси и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде приложен Amsparity.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Amsparity се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години.

Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Amsparity за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит при възрастни и деца

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Amsparity се използва за лечение на умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако имате улцерозен колит, първо може да Ви бъдат дадени други

лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Amsparity за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит, засягащ задната 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). Amsparity действа като намалява това възпаление.

Amsparity се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца на възраст, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

Първоначално може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Amsparity за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Amsparity

Не използвайте Amsparity

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта) или опортюнистични инфекции (необичайни инфекции, свързани с отслабена имунна система). Важно е да кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, усещане за умора, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако имате умерена или тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате 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 Amsparity.

Важно е Вие и Вашият лекар да запишете търговското име и партидния номер на Вашето лекарство.

Алергични реакции

- Ако получите алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Amsparity и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна инфекция или инфекция в една част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Amsparity. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- По време на лечението с Amsparity можете да се разбоleetе по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите дробове. Тези инфекции може да са сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други опортюнистични инфекции (необичайни инфекциозни организми), както и сепсис (отравяне на кръвта). В редки случаи, тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно спиране на Amsparity.

Туберкулоза (ТБ)

- 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 Amsparity. 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 се отбележат във Вашата напомняща карта на пациента.
- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в близък контакт с някой, който е боледувал от туберкулоза.
- 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.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Кажете на Вашия лекар, ако сте живели или пътували в региони, където гъбични инфекции, като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза, се срещат често (са ендемични).
- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Amsparity. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекция като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Вирус на хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от развитие на HBV. Вашият лекар трябва да Ви изследва за хепатит В. Адалимумаб може да причини повторно активиране на HBV инфекцията при хора, носители на вируса. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Възраст над 65 години

- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податлив към инфекции, докато прилагате Amsparity. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Amsparity. Важно е да информирате Вашия

лекар за появата на симптоми на инфекции като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Операция или стоматологична процедура

- Ако Ви предстои операция или стоматологична процедура, информирайте Вашия лекар, че вземате Amsparity. Вашият лекар може да препоръча временно спиране на Amsparity.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга изолационната обвивка на нервите, като множествена склероза). Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Amsparity. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако получите симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксиниране

- Определени ваксини, съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се поставят по време на лечение с Amsparity, понеже може да причинят инфекции. Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да си прилагате каквито и да било ваксини. Препоръчва се, по възможност, децата да приключат с всички планирани за тяхната възраст ваксинации, преди да започнат лечението с Amsparity. Ако сте приемали Amsparity, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция до пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е да информирате педиатъра и другите медицински специалисти, че сте лекувани с Amsparity по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, кога на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксина.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате или е имало сериозно заболяване на сърцето. Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Amsparity, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да подпомагат за спиране на кървенето. Ако развиете треска, която не изчезва, синини или много лесно кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението му.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, приемащи адалимумаб или други TNF α -блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок от средния риск за развитие на лимфом и левкемия (ракови заболявания, които засягат кръвните клетки и костния мозък). Ако прилагате Amsparity, 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 адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или меркаптопурин. Кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарствата азатиоприн или меркаптопурин с Amsparity.

- В допълнение наблюдавани са случаи на немеланомни форми на рак на кожата при пациенти, прилагащи адалимумаб. Ако по време или след лечението се появят нови области на увредена кожа или ако съществуващи белези или области на увреждане променят вида си, кажете на Вашия лекар.
- Има случаи на ракови заболявания, различни от лимфом, при пациенти с определен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF α -блокатор. Ако имате ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF α е подходящо за Вас.

Автоимунно заболяване

- В редки случаи лечението с Amsparity може да доведе до симптоми, наподобяващи лупусоподобен синдром. Свържете се с Вашия лекар, ако се появят симптоми като упорит, необясним обрив, треска, болки в ставите или умора.

Други лекарства и Amsparity

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Amsparity може да се прилага заедно с метотрексат или определени модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (например сулфасализин, хидроксихлорокин, лефлуномид и злато-съдържащи инжекционни форми), кортикостероиди или болкоуспокояващи лекарства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Amsparity не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт поради повишен риск от сериозни инфекции. Комбинирането на адалимумаб, както и на други TNF-антагонисти, и анакинра или абатацепт не се препоръчва поради вероятно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства, за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Amsparity.

Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно приложението на това лекарство.

Amsparity трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.

Според проучване при бременност не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.

Amsparity може да се използва по време на кърмене.

Ако използвате Amsparity по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция. Важно е да информирате лекарите на Вашето бебе и другите медицински специалисти за използването на Amsparity по време на бременността, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксина. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Amsparity може да повлияе в малка степен способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. Усещане за световъртеж (вертиго) и зрителни нарушения могат да се появят след прием на Amsparity.

Amsparity съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,16 mg полисорбат 80 във всяка 0,8 ml еднодозова предварително напълнена спринцовка, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml полисорбат 80. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

Amsparity съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,8 ml доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Amsparity

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар може да Ви предпише друга доза Amsparity, ако е необходимо.

Amsparity се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожно приложение).

Възрастни с ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Обичайната доза при възрастни с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит и при пациенти с псориатичен артрит е 40 mg адалимумаб, прилаган в единична доза през седмица.

При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Amsparity. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Amsparity може да се прилага и самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Amsparity, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло от 10 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Amsparity е 20 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Amsparity е 40 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с артрит, свързан с ентезит

Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Amsparity е 20 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Amsparity е 40 mg през седмица.

Възрастни с псориазис

Обичайната доза за възрастни пациенти с псориазис е първоначална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg на ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Трябва да продължите да инжектирате Amsparity толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с псориазис с плаки

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Amsparity е начална доза от 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Amsparity е начална доза от 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Възрастни с гноен хидраденит

Обичайният дозов режим за гноен хидраденит е първоначална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден). След още две седмици продължете с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично почистване на засегнатите области.

Гноен хидраденит при юноши от 12 години до 17 години с тегло над 30 kg

Препоръчителната доза Amsparity е първоначална доза 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично почистване на засегнатите области.

Възрастни с болест на Крон

Обичайният дозов режим за болестта на Крон е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) първоначално, последвани от 40 mg всяка през седмица, две седмици по-късно. В случаите, когато се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с болест на Крон

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло под 40 kg

Обичайната схема на приложение е 40 mg първоначално, последвано от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg след две седмици.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече

Обичайната схема на приложение е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) първоначално, последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден за два последователни дни), последвано от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Възрастни с улцерозен колит

Обичайната доза Amsparity за възрастни с улцерозен колит е 160 mg първоначално (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с улцерозен колит

Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg

Първоначално обичайната доза Amsparity е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg (като една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Пациентите, които навършват 18 години, докато получават 40 mg през седмица, трябва да продължат с тяхната предписана доза.

Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече

Първоначално обичайната доза Amsparity е 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.

Пациентите, които навършват 18 години, докато получават 80 mg през седмица, трябва да продължат с тяхната предписана доза.

Възрастни с неинфекциозен увеит

Обичайната доза за възрастни с неинфекциозен увеит е първоначална доза от 80 mg (като две 40 mg инжекции в един ден), следвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Трябва да продължите да инжектирате Amsparity толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

При неинфекциозен увеит приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Amsparity. Amsparity може да се дава и самостоятелно.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години с тегло под 30 kg

Обичайната доза Amsparity е 20 mg през седмицата с метотрексат.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 40 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години с тегло от 30 kg или повече

Обичайната доза Amsparity е 40 mg през седмицата с метотрексат.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 80 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Начин на приложение и път на въвеждане

Amsparity се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции относно инжектирането на Amsparity, Указания за употреба, са предоставени в края на листовката.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Amsparity

Ако случайно инжектирате Amsparity по-често от необходимото, обадете се на Вашия лекар или фармацевт и обяснете, че сте приели повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Amsparity

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Amsparity веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили, в случай че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Amsparity

Решението да спрете да използвате Amsparity 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 нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат най-малко до 4 месеца след последното инжектиране на Amsparity.

Спешно потърсете медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци:

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция;
- подуване на 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 и симптоми на инфекция, като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, усещане за слабост или умора или кашлица;
- симптоми на проблеми на нервните, като мравучкане, скованост, двойно виждане или слабост на ръка или крак;
- признаци на рак на кожата, като подуване или отворена рана, която не заздравява;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като постоянно висока температура, поява на синини, кървене, бледост.

Признаците и симптомите, описани по-горе, може да представляват нежелани реакции, изброени по-долу, което може да се наблюдава при адалимумаб:

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;
- абдоминална (коремна) болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите или ставите.

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” или скованост;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и крака);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;

- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (усещане за световъртеж);
- усещане за учестено биене на сърцето;
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (твърдо подуване със съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест;
- „сух” синдром (включително 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 (натрупване на течност в тялото, което предизвиква подуване на засегнатата тъкан);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични (необичайни) инфекции (които включват туберкулоза и други инфекции), които се проявяват при понижаване на резистентността на заболявания;
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво);
- рак, включително рак, който засяга лимфната система (лимфом) и меланом (вид кожен рак);
- имунни нарушения, които може да засягат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като състояние, наречено саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- тремор (треперене);
- невропатия (увреждане на нервите);
- удар;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене на сърцето като прескачане;
- 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);
- белодробен емболизъм (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;
- чернодробна стеатоза (натрупване на мазнини в клетките на черния дроб);
- нощно изпотяване;
- белези;
- отпускане на коремните мускули;
- системен лупус еритематозес (имунно нарушение, включващо възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органни системи);
- прекъсване на съня;
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции с шок;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре състояние, което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на червата (отвор в чревната стена);
- хепатит (чернодробно възпаление);
- повторно активиране на хепатит В инфекция;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове);
- синдром на Стивънс-Джонсън (животозастрашаваща реакция с грипоподобни симптоми и обрив с мехури);
- оток на лицето (подуване на лицето), свързано с алергични реакции;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локализирано 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 (рядък рак на кръвта, който често е летален);
- меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата;
- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдавано като кожни обриви придружени от мускулна слабост);
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо).

Някои нежелани реакции, наблюдавани при адалимумаб, може да нямат симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (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.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на 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 човека)

- повишена стойност на билирубина (чернодробен кръвен тест).

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- 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 Amsparity

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

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 Amsparity може да се съхранява при стайна температура (до 30°C) за максимален период от 30 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж

извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 30 дни или да се изхвърли**, дори и да 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 изхвърляйте лекарствата, в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Amsparity

Активно вещество: адалимумаб.

Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, динатриев едетат дихидрат, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции (вижте точка 2 „Amsparity съдържа полисорбат 80“ и „Amsparity съдържа натрий“).

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Amsparity и какво съдържа опаковката

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтворител.

Amsparity предварително напълнена спринцовка е стъклена спринцовка, съдържаща бистър, безцветен до много светлокафяв разтвор на адалимумаб. Всяка опаковка съдържа 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки за употреба от пациента със съответно 2 (1 резервен), 2, 4 или 6 тампона, напоени със спирт.

Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

Amsparity може да се предлага като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Белгия

или

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland:
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Amsparity (адалимумаб)

40 mg

Предварително напълнената спринцовка с единична доза, за подкожна инжекция

Запазете тази листовка. В тези инструкции е описано подробно как да се приготви и направи инжекцията.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка Amsparity в хладилник между 2°C до 8°C.

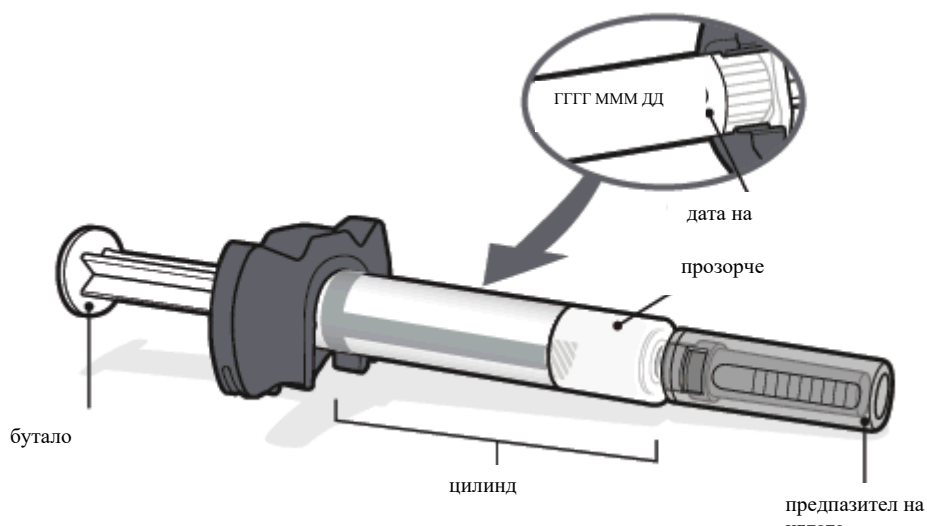
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка Amsparity в оригиналната картонена опаковка до употреба, за да се предпази от директна слънчева светлина. Ако е необходимо, например при пътуване, предварително напълнената спринцовка Amsparity може да се съхранява при стайна температура до 30°C за период до 30 дни. Съхранявайте Amsparity, консумативите за инжекция и всички други лекарства далече от досега на деца.

Amsparity за инжекции се доставя в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, която съдържа единична доза от лекарството.

Не се опитвайте да инжектирате Amsparity сами, докато не сте прочели и разбрали указанията за употреба. Ако Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт реши, че е възможно Вие или полагащото за Вас грижи лице да прилагате инжекциите Amsparity в домашни условия, трябва да получите обучение относно правилния начин за приготвяне и инжектиране на Amsparity. Важно е също така да разговаряте с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, за да се уверите, че разбирате указанията за дозиране на Amsparity. За подпомагане да си спомните кога да инжектирате Amsparity можете предварително да отбележите това в календара си. Говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако Вие или полагащото за Вас грижи лице имате някакви въпроси относно правилния След подходящо обучение Amsparity за инжекции може да се прилага от самостоятелно от пациент или полагащо грижи лице.

1. Необходими консумативи

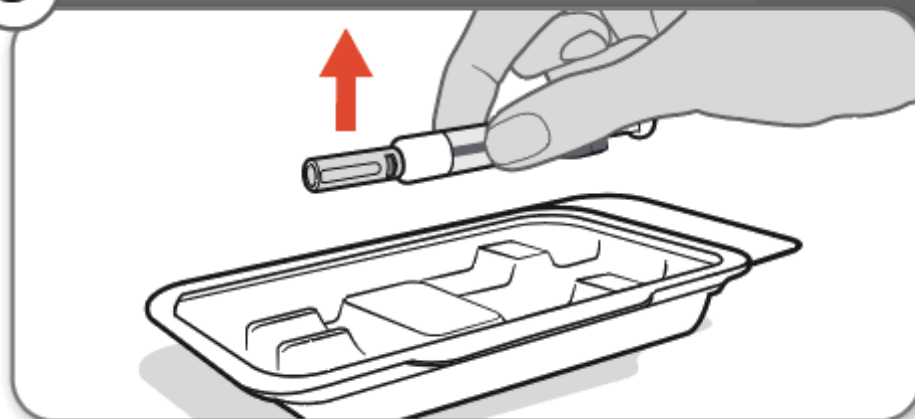
- За всяка инжекция Amsparity ще са Ви необходими следните консумативи. Намерете чиста, равна повърхност, за да поставите консумативите.
 - 1 предварително напълнена спринцовка Amsparity в поставка вътре в картонената опаковка
 - 1 тампон, напоен със спирт в картонената опаковка
 - 1 памучен или марлен тампон (не е включен в картонената опаковка на Amsparity)
 - Подходящ контейнер за остри предмети (не е включен в картонената опаковка на Amsparity).
- Важно:** Ако имате някакви въпроси относно предварително напълнената спринцовка Amsparity или лекарството, говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.



2. Подготовка

- Извадете картонената опаковка с Amsparity от хладилника.
- Отворете картонената опаковка и извадете поставката с предварително напълнената спринцовка.
- Проверете картонената опаковка и поставката; **не** използвайте, ако:
 - датата на изтичане на срока на годност е минала
 - била е замразена или размразена
 - била е изпусната дори ако не изглежда повредена
 - била е извън хладилника за повече от 30 дни
 - ако изглежда повредена
 - запечатването на новата картонена опаковка е счупено
- Ако някое от горепосочените е приложимо, изхвърлете предварително напълнената спринцовка по същия начин като използваната спринцовка. Ще Ви е необходима нова предварително напълнена спринцовка, за да приложите инжекцията.
- Измийте ръцете си с вода и сапун и ги подсушете напълно.

Ако имате някакви въпроси за Вашето лекарство, се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

3**Разопаковане на предварително напълнената спринцовка**

- Отлепете хартиеното запечатване на поставката.
- Извадете 1 предварително напълнена спринцовка от поставката и върнете оригиналната картонена опаковка с неизползваните предварително напълнени спринцовки обратно в хладилника.
- **Не** използвайте спринцовката, ако изглежда повредена.
- Предварително напълнената спринцовка може да се използва веднага след изваждане от хладилника.
- Възможно е да установите, че използването на писалката при стайна температура намалява болката или дискомфорта. Оставете предварително напълнената спринцовка на стайна температура, далеч от пряка слънчева светлина за 15 до 30 минути преди инжекцията.
- **Не** махайте капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови за инжектиране.

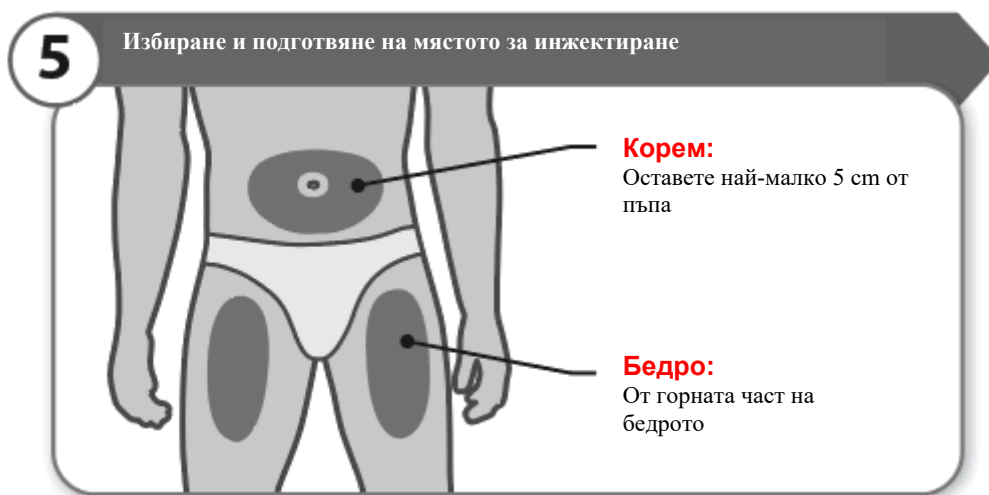
Винаги дръжте предварително напълнената спринцовка за тялото, за да избегнете повреда.

4**Проверка на лекарството**

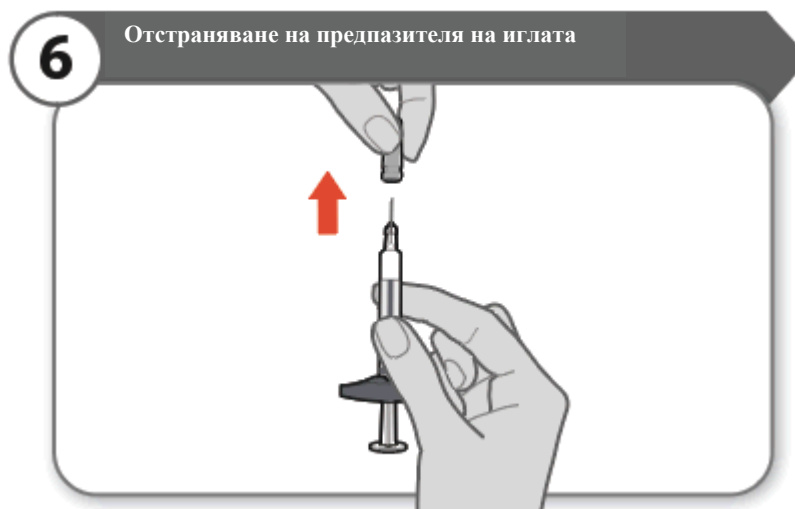
- Огледайте внимателно лекарството в прозорчето.
- Внимателно наклонете писалката напред и назад, за да проверите лекарството.
- **Не** разклащайте писалката. Разклащането може да увреди лекарството.

- Уверете се, че лекарството в предварително напълнената спринцовка е бистро и безцветно до много светлокафяво и не съдържа люспи или частици. Нормално е в прозорчето да има едно или повече мехурчета. **Не** се опитвайте да отстранявате въздушните мехурчета.

Ако имате някакви въпроси за Вашето лекарство, говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.



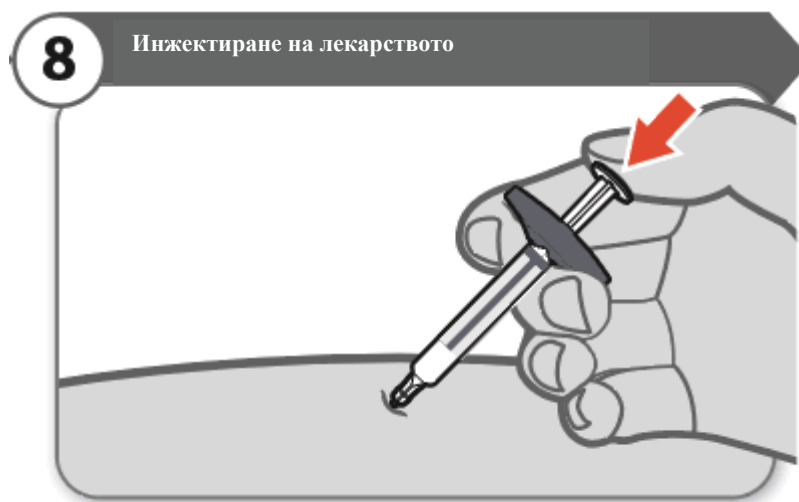
- Избирайте различно място при всяко инжектиране.
- **Не** поставяйте инжекцията в области в близост до кост или такива, където кожата е със синини, зачервена, възпалена (чувствителна) или втвърдена. Избягвайте инжектиране в области с белези или стрии.
 - Ако имате псориазис, не инжектирайте директно в надигнати, удебелени, зачервени или люспести области или лезии по кожата.
- **Не** инжектирайте през дрехите.
- Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.
- Оставете мястото на инжектиране да изсъхне.



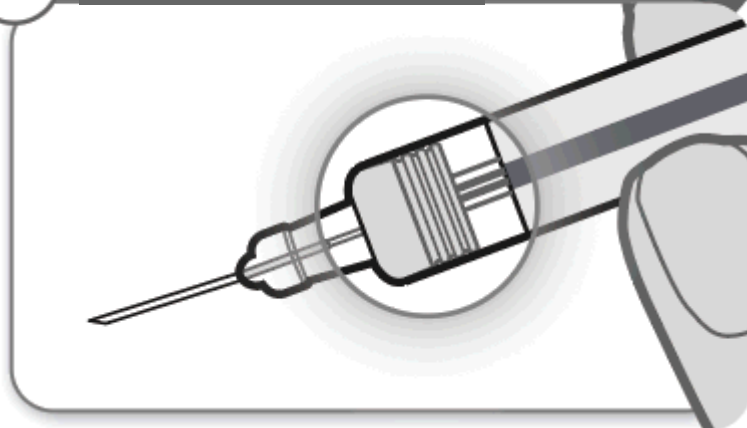
- Хванете предварително напълнената спринцовка за тялото. Когато сте готови за инжектиране изтеглете внимателно предпазителя на иглата право нагоре и надалеч от тялото си.
 - Нормално е да видите няколко капки от лекарството на върха на иглата, когато с предпазителя на иглата.
 - Изхвърлете предпазителя на иглата в контейнер за остри предмети.
- Забележка:** Внимавайте при работа с предварително напълнената спринцовка, за да избегнете случайно нараняване с иглата.



- Внимателно захванете гънка на кожата на почистеното място за инжектиране.
 - Вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл от 45 градус, както е показано.
 - След като иглата е въведена, отпуснете кожната гънка.
- Важно:** Не вкарвайте иглата отново в кожата си. Ако иглата вече е била въведена в кожата и промените решението си къде да инжектирате, ще Ви е необходима нова предварително напълнена спринцовка.



- Като използвате бавен и постоянен натиск, натиснете буталото изцяло докрай, докато тялото се изпразни. За приложение на дозата обикновено са необходими от 2 до 5 секунди.
- Забележка:** Препоръчва се да задържите предварително напълнената спринцовка в кожата за още 5 секунди, след като буталото е натиснато докрай.
- Изтеглете иглата от кожата под същия ъгъл, под който е въведена.

9**Проверка на спринцовката**

- Проверете дали цялото количество лекарство от предварително напълнената спринцовка е приложено.
- **Никога не въвеждайте отново иглата.**
- **Никога не поставяйте обратно предпазителя на иглата.**

Забележка: Ако сивата глава на буталото не е в показаната позиция, възможно е да не сте инжектирали цялото количество лекарство. Незабавно говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

10**Изхвърляне на използваната спринцовка**

- Незабавно изхвърлете спринцовката съгласно указанията от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт и съобразно местното законодателство относно здравето и безопасността.

11

След инжекцията



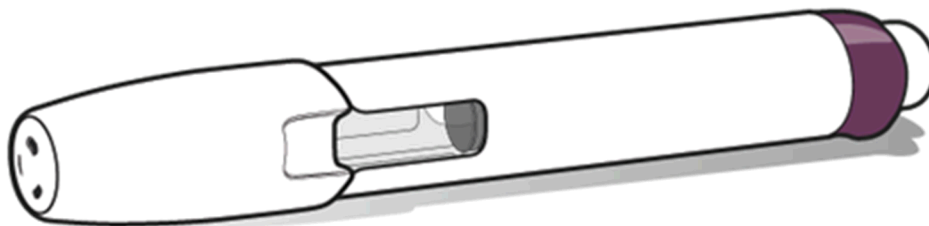
- Огледайте внимателно мястото на инжектиране. Ако има кръв, използвайте чист памучен или марлен тампон, за да натиснете леко върху мястото на инжектиране за няколко секунди.
- **Не** разтривайте мястото на инжектиране.

Забележка: Съхранявайте неизползваните спринцовки в хладилник в оригиналната картонена опаковка.

Вижте на обратната страна за
Листовка: информация за пациента

Листовка: информация за пациента

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка адалимумаб (adalimumab)



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 Amsparity и по време на лечението с Amsparity. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и 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 Amsparity и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Amsparity
3. Как да използвате Amsparity
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Amsparity
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Amsparity и за какво се използва

Amsparity съдържа активното вещество адалимумаб – лекарство, което действа на Вашата имунна (защитна) система.

Amsparity е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Педиатричен артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит и
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Amsparity, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфична мишена.

Мишената на адалимумаб е друг протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който участва в имунната (защитната) система и е наличен в повишени нива при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Като се свързва към TNF α , Amsparity блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Amsparity се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде приложен Amsparity за лечение на Вашия ревматоиден артрит.

Amsparity се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Amsparity може да забави увреждането на хрущялите и костите на ставите, предизвикани от заболяването и да подобрят физическата активност.

Обикновено Amsparity се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Amsparity може да се прилага и самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено първо възниква в детска възраст.

Amsparity се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години. Първоначално на пациентите могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на пациентите ще бъде приложен Amsparity за лечение на техния полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.

Артрит, свързан с ентезит, при педиатрични пациенти

Артритът, свързан с ентезит, при педиатрични пациенти е възпалително заболяване на ставите и местата на свързване на сухожилията към костите.

Amsparity се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на Вашето дете ще бъде прилаган Amsparity за лечение на неговия артрит, свързан с ентезит.

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.

Amsparity се използва при възрастни за лечение на тези заболявания. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно

добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Amsparity за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

Amsparity се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Amsparity може да забави увреждането на хрущялите и костите на ставите, предизвикани от заболяването и да подобрят физическата активност.

Псориазис с плаки при възрастни и деца

Псориазисът с плаки е възпалително кожно заболяване, което предизвиква появата на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Псориазисът с плаки може да засегне и ноктите, като ги прави чупливи, води до удебеляване 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.

Amsparity се използва за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни. Amsparity се използва за лечение на тежък псориазис с плаки 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 при възрастни и юноши

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 участъци могат да останат и белези.

Amsparity се използва за лечение на гнойен хидраденит при възрастни и юноши над 12-годишна възраст. Amsparity може да намали броя на Вашите възли и абсцеси и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде приложен Amsparity.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Amsparity се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години.

Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Amsparity за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит при възрастни и деца

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Amsparity се използва за лечение на умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако имате улцерозен колит, първо може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Amsparity за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит, засягащ задната 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). Amsparity действа като намалява това възпаление.

Amsparity се използва за лечение на

- Възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца на възраст, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

Първоначално може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Amsparity за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Amsparity

Не използвайте Amsparity

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта) или опортюнистични инфекции (необичайни инфекции, свързани с отслабена имунна система). Важно е да кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, усещане за умора, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако имате умерена или тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате 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 Amsparity.

Важно е Вие и Вашият лекар да запишете търговското име и партидния номер на Вашето лекарство.

Алергични реакции

- Ако получите алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Amsparity и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна инфекция или инфекция в една част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Amsparity. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Amsparity можете да се разбоleetе по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите дробове. Тези инфекции може да са сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други опортюнистични инфекции (необичайни инфекциозни

организми), както и сепсис (отравяне на кръвта). В редки случаи, тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно спиране на Amsparity.

Туберкулоза (ТБ)

- 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 Amsparity. 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 се отбележат във Вашата напомняща карта на пациента.
- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в близък контакт с някой, който е боледувал от туберкулоза.
- 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.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Кажете на Вашия лекар, ако сте живели или пътували в региони, където гъбични инфекции, като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза се срещат често (са ендемични).
- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Amsparity. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Вирус на хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от развитие на HBV. Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В. Адалимумаб може да причини повторно активиране на HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Възраст над 65 години

- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податлив към инфекции, докато прилагате Amsparity. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Amsparity. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Операция или стоматологична процедура

- Ако Ви предстои операция или стоматологична процедура, моля, информирайте Вашия лекар, че вземате Amsparity. Вашият лекар може да препоръча временно спиране на Amsparity.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза). Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Amsparity. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксиниране

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се прилагат по време на лечение с Amsparity, понеже може да причинят инфекции. Посъветвайте се с Вашия лекар, преди да си прилагате каквито и да било ваксини. Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани, преди започване на лечението с Amsparity. Ако сте приемали Amsparity, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е да информирате педиатъра и другите медицински специалисти, че сте лекувани с Amsparity по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, кога на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате или е имало сериозно заболяване на сърцето. Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Amsparity, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да подпомагат за спиране на кървенето. Ако развиете треска, която не изчезва, синини или много лесно кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението му.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, приемащи адалимумаб или други TNF α -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 развитие на лимфом и левкемия (ракови заболявания, които засягат лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвните клетки и костния мозък). Ако прилагате Amsparity, 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 адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или меркаптопурин. Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или меркаптопурин с Amsparity.

- Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи адалимумаб. Ако по време или след лечението се появят нови области на увредена кожа или ако съществуващи белези или области на увреждане променят вида си, кажете на Вашия лекар.
- Има случаи на ракови заболявания, различни от лимфом, при пациенти с определен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувано с друг TNF α -блокатор. Ако имате ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF α е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Amsparity може да доведе до симптоми, наподобяващи лупусоподобен синдром. Свържете се с Вашия лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болки в ставите или умора.

Други лекарства и Amsparity

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Amsparity може да се приема заедно с метотрексат или определени модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (например сулфасализин, хидроксихлорокин, левлуномид и златни лекарствени форми за инжектиране), кортикостероиди или болкоуспокояващи лекарства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Amsparity не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт поради повишен риск от сериозни инфекции. Комбинирането на адалимумаб, както и на други TNF-антагонисти, и анакинра или абатацепт не се препоръчва поради вероятно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства, за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Amsparity.

Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно приложението на това лекарство.

Amsparity трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.

Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.

Amsparity може да се използва по време на кърмене.

Ако използвате Amsparity по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция. Важно е да информирате лекарите на Вашето бебе и другите медицински специалисти за използването на Amsparity 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

Amsparity може да повлияе в малка степен способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. Усещане за световъртеж (вертиго) и зрителни нарушения могат да се появят след прием на Amsparity.

Amsparity съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,16 mg полисорбат 80 във всяка 0,8 ml еднодозова предварително напълнена писалка, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml полисорбат 80. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

Amsparity съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,8 ml доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Amsparity

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар може да Ви предпише друга доза Amsparity, ако е необходимо.

Amsparity се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция).

Възрастни с ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Обичайната доза при възрастни с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит и при пациенти с псориатичен артрит е 40 mg адалимумаб, прилаган в единична доза през седмица.

При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Amsparity. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Amsparity може да се прилага и самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Amsparity, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Деца и юноши на възраст над 2 с тегло от 10 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Amsparity е 20 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни над 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Amsparity е 40 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с артрит, свързан с ентезит

Деца и юноши на възраст над 6 с тегло от 15 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Amsparity е 20 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни над 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Amsparity е 40 mg през седмица.

Възрастни с псориазис

Обичайната доза за възрастни пациенти с псориазис е първоначална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg на ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Трябва да продължите да инжектирате Amsparity толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с псориазис с плаки

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Amsparity е начална доза от 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Amsparity е начална доза от 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Възрастни с гноен хидраденит

Обичайният дозов режим за гноен хидраденит е първоначална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден). След още две седмици продължете с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично почистване на засегнатите области.

Гноен хидраденит при юноши над 12 години до 17 години с тегло над 30 kg

Препоръчителната доза Amsparity е първоначална доза 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично почистване на засегнатите области.

Възрастни с болест на Крон

Обичайният дозов режим за болестта на Крон е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) първоначално, последвани от 40 mg всяка през седмица, две седмици по-късно. В случаите, когато се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с болест на Крон

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло под 40 kg

Обичайната схема на приложение е 40 mg първоначално, последвано от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg след две седмици.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече

Обичайната схема на приложение е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) първоначално, последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден за два последователни дни), последвано от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Възрастни с улцерозен колит

Обичайната доза Amsparity за възрастни с улцерозен колит е 160 mg първоначално (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с улцерозен колит

Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg

Първоначално обичайната доза Amsparity е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg (като една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Пациентите, които навършват 18 години, докато получават 40 mg през седмица, трябва да продължат с тяхната предписана доза.

Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече

Първоначално обичайната доза Amsparity е 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.

Пациентите, които навършват 18 години, докато получават 80 mg през седмица, трябва да продължат с тяхната предписана доза.

Възрастни с неинфекциозен увеит

Обичайната доза за възрастни с неинфекциозен увеит е първоначална доза от 80 mg (като две 40 mg инжекции в един ден), следвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след

началната доза. Трябва да продължите да инжектирате Amsparity толкова дълго, колкото Ви е казал Вашия лекар.

При неинфекциозен увеит приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Amsparity. Amsparity може да се дава и самостоятелно.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години с тегло под 30 kg

Обичайната доза Amsparity е 20 mg през седмицата с метотрексат.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 40 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години с тегло от 30 kg или повече

Обичайната доза Amsparity е 40 mg през седмицата с метотрексат.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 80 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Начин на приложение и път на въвеждане

Amsparity се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции относно инжектирането на Amsparity, Указания за употреба, са предоставени в края на листовката.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Amsparity

Ако случайно сте инжектирали Amsparity по-често от необходимото, обадете се на Вашия лекар или фармацевт и обяснете, че сте приели повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Amsparity

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Amsparity веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили, в случай че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Amsparity

Решението да спрете да използвате Amsparity 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 нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от

нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат най-малко до 4 месеца след последното инжектиране на Amsparity.

Спешно потърсете медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци:

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция;
- подуване на 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 и симптоми на инфекция, като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, усещане за слабост или умора или кашлица;
- симптоми на нервни проблеми, като мравучкане, скованост, двойно виждане или слабост на ръка или крак;
- признаци на кожен рак, като подуване или отворена рана, които не заздравяват;
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянно висока температура, поява на синини, кървене, бледост.

Признаците и симптомите, описани по-горе, може да представляват нежелани реакции, изброени по-долу, което може да се наблюдава при адалимумаб:

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;
- абдоминална (коремна) болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите и ставите.

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;

- симптоми на притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и крака);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (усещане за световъртеж);
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене);
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (твърдо подуване със съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- „сух” синдром (включително 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 гърдния кош;
- оток (натрупване на течност в тялото, което предизвиква подуване на засегнатата тъкан);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични (необичайни) инфекции (които включват туберкулоза и други инфекции), които се проявяват при понижаване на резистентността на заболявания;
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво);
- рак, вкл. рак, който засяга лимфната система (лимфом) и меланом (вид кожен рак);
- имунни нарушения, които може да засягат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като заболяване, наречено саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- тремор (треперене);
- невропатия (нервно увреждане);
- 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 удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (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;
- чернодробна стеатоза (натрупване на мазнини в клетките на черния дроб);
- нощно изпотяване;
- белези;
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули;
- системен лупус еритематодес (имунно нарушение, включващо възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи системи);
- прекъсване на съня (чести събуждания);
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции с шок;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като 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 (срастване в белия дроб);
- чернодробна перфорация (отвор в червата);
- хепатит (чернодробно възпаление);
- 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 (животозастрашаваща реакция с грипоподобни симптоми и обрив с мехури);
- оток на лицето (подуване на лицето), свързано 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 8. 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 не е било голямо).

Някои нежелани реакции, наблюдавани при адалимумаб, не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове: Те включват:

Много чести (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.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на 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 човека)

- повишена стойност на билирубина (чернодробен кръвен тест).

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- 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 Amsparity

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/картонената кутия след „Годен до“.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), единична предварително напълнената спринцовка Amsparity може да се съхранява при стайна температура (до 30°C) за максимален период от 30 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, писалката **трябва да се използва в рамките на 30 дни или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да запишете датата, когато писалката е извадена за първи път от хладилника, и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата, в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Amsparity

Активно вещество: адалимумаб.

Други съставки: L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, динатриев едетат дихидрат, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции (вижте точка 2 „Amsparity съдържа полисорбат 80“ и „Amsparity съдържа натрий“).

Как изглежда предварително напълнената писалка Amsparity и какво съдържа опаковката

Amsparity 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтворител.

Amsparity предварително напълнена писалка съдържа бистър, безцветен до много светлокафяв разтвор на адалимумаб.

Всеки пакет съдържа 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени писалки за употреба от пациента със съответно 2 (1 резервна), 2, 4 или 6 тампона, напоени със спирт.

Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

Amsparity може да се предлага като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Белгия

или

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland:
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited
Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Amsparity (адалимумаб)

Предварително напълнената писалка с единична доза

40 mg,

за подкожна инжекция

Запазете тази листовка. В тези инструкции е описано подробно как да се приготви и направи инжекцията.

Съхранявайте предварително напълнената писалка Amsparity в хладилник между 2°C до 8°C.

Съхранявайте предварително напълнената писалка Amsparity в оригиналната картонена опаковка до употреба, за да се предпази от директна слънчева светлина.

Ако е необходимо, например когато пътувате, писалката Amsparity може да се съхранява при стайна температура до 30°C за период до 30 дни.

Съхранявайте Amsparity, консумативите за инжекция и всички други лекарства далече от досега на деца.

Amsparity за инжекции се доставя в предварително напълнена писалка за еднократна употреба, която съдържа единична доза от лекарството.

Не се опитвайте да инжектирате Amsparity сами, докато не сте прочели и разбрали указанията за употреба. Ако Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт реши, че е възможно Вие или полагащото за Вас грижи лице да прилагате инжекциите Amsparity в домашни условия, трябва да получите обучение относно правилния начин за приготвяне и инжектиране на Amsparity. Важно е също така да разговаряте с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, за да се уверите, че разбирате указанията за дозиране на Amsparity. За подпомагане да си спомните кога да инжектирате Amsparity можете предварително да отбележите това в календара си. Говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, ако Вие или полагащото за Вас грижи лице имате някакви въпроси относно правилния начин за инжектиране на Amsparity.

След подходящо обучение Amsparity за инжекции може да се прилага самостоятелно от пациент или полагащо грижи лице.

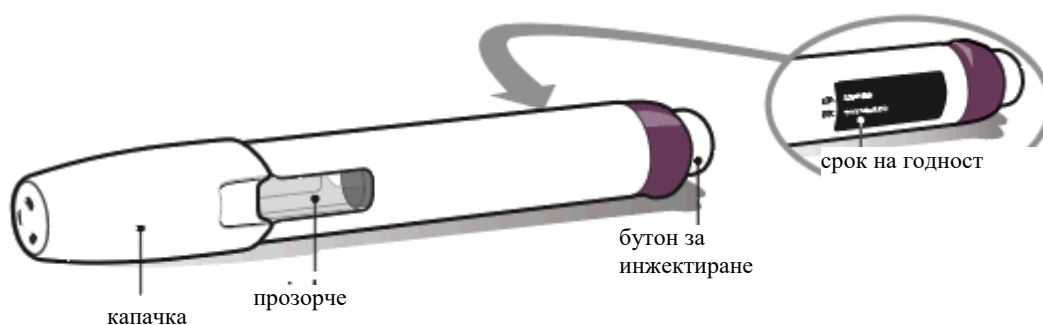
1. Необходими консумативи

- За всяка инжекция Amsparity ще са Ви необходими следните консумативи. Намерете чиста, равна повърхност, за да поставите консумативите.
 - 1 писалка Amsparity в картонената опаковка
 - 1 тампон, напоен със спирт в картонената опаковка
 - 1 памучен или марлен тампон (не е включен в картонената опаковка на Amsparity)
 - Подходящ контейнер за остри предмети (не е включен в картонената опаковка на Amsparity).
- Важно:** Ако имате някакви въпроси за писалката Amsparity или лекарството, говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

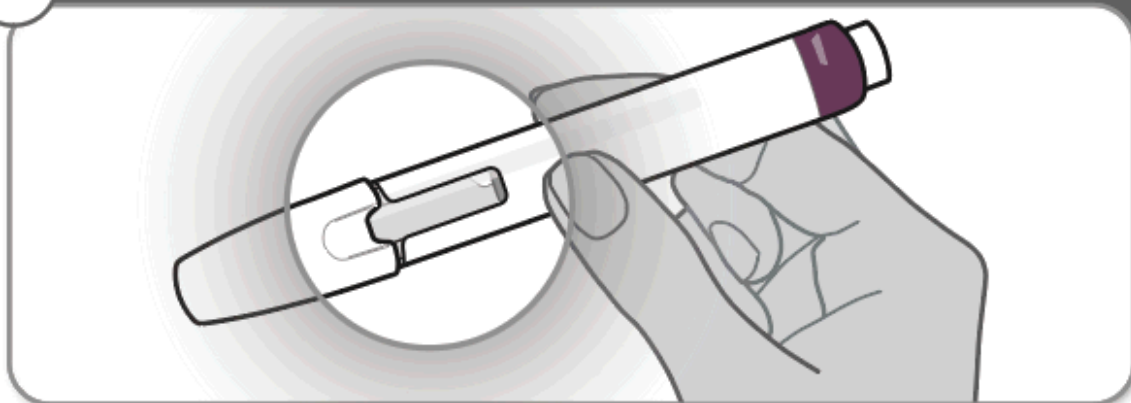
2. Подготовка

- Извадете картонената опаковка с Amsparity от хладилника.
- Извадете 1 писалка Amsparity и тампон, напоен със спирт. Дръжте писалката далеч от пряка слънчева светлина. Върнете в хладилника оригиналната опаковка с неизползвани писалки.
- **Не** използвайте писалката, ако:
 - писалката или картонената опаковка с писалката са били изпуснати дори ако не изглеждат повредени
 - била е замразена или размразена

- ако изглежда повредена
- запечатването на новата картонена опаковка е счупено
- била е извън хладилника за повече от 30 дни
- датата на изтичане на срока на годност е минала
- Ако някое от горепосочените е приложимо, изхвърлете писалката по същия начин като използваната писалка. Ще Ви е необходима нова писалка, за да приложите инжекцията.
- Писалката може да се използва веднага след изваждане от хладилника.
- Възможно е да установите, че използването на писалката при стайна температура намалява болката или дискомфорта. Оставете предварително напълнената спринцовка на стайна температура, далеч от пряка слънчева светлина за 15 до 30 минути преди инжекцията.
- Измийте ръцете си с вода и сапун и ги подсушете напълно.
- **Не** отстранявайте капачката, докато не сте готови за инжектиране.



3 Проверка на лекарството



- Огледайте внимателно лекарството в прозорчето.
- Внимателно наклонете писалката напред и назад, за да проверите лекарството.
- **Не** разклащайте писалката. Разклащането може да увреди Вашето лекарство.
- Уверете се, че лекарството в писалката е бистро и безцветно до много светлокафяво и не съдържа люспи или частици. Нормално е в прозорчето да има едно или повече мехурчета. **Не** се опитвайте да отстранявате въздушните мехурчета.

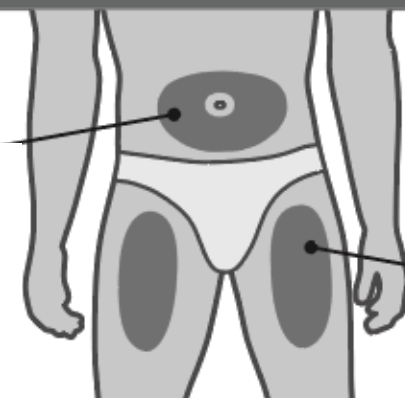
Ако имате някакви въпроси за Вашето лекарство, говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

4

Избиране и подготвяне на мястото за инжектиране

Корем:

Оставете най-малко 5 cm от пъпа



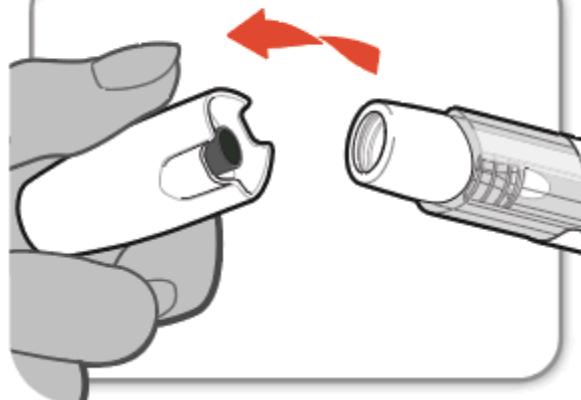
Бедро:

От горната част на бедрото

- Избирайте различно място при всяко инжектиране.
- **Не** поставяйте инжекцията в области в близост до кост или такива, където кожата е със синини, зачервена, възпалена (чувствителна) или втвърдена. Избягвайте инжектиране в области с белези или стрии.
 - Ако имате псориазис, не инжектирайте директно в надигнати, удебелени, зачервени или люспести области или лезии по кожата.
- **Не** инжектирайте през дрехите
- Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт.
- Оставете мястото на инжектиране да изсъхне.

5

Отстраняване на капачката



- Завъртете и изтеглете капачката.
- Изхвърлете капачката в контейнер за остри предмети; тя няма да е необходима отново.
- Нормално е по върха на иглата да има няколко капки от лекарството, когато свалите капачката.

Внимание: Работете внимателно с писалката, за да се избегне случайно убождане с иглата.

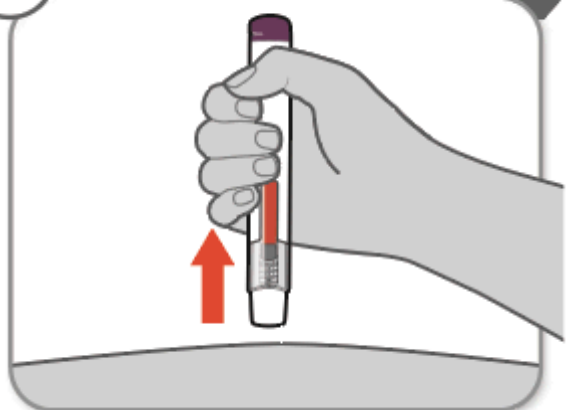
Забележка: Предпазителят на иглата остава вътре в капачката след свалянето ѝ.



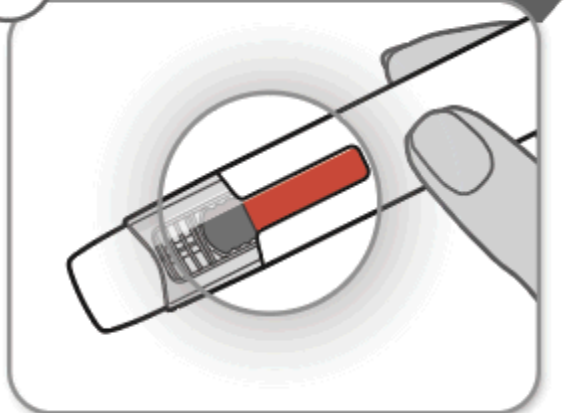
- **Натиснете** силно писалката върху кожата под ъгъл от 90 градуса, както е показано.
Забележка: Иглата влиза в кожата при натискането на писалката надолу. Бутонът за инжектиране ще се отключи, когато натискате писалката достатъчно силно.
- **Дръжте писалката натисната върху кожата до стъпка 8.**
Забележка: Не въвеждайте отново иглата в кожата си, ако промените решението си къде да инжектирате. Ще Ви е необходима нова писалка, ако иглата вече е навлезла в кожата.



- **Натиснете** бутона за инжектиране докрай надолу и ще чуете щракване. Можете да махнете пръста си от бутона за инжектиране, когато инжекцията започне.
- **Продължете да държите** писалката силно натисната върху кожата, докато оранжевата лента изпълни прозорчето. За приложение на дозата обикновено са необходими 3 до 10 секунди.
- **Изчакайте** още поне 5 секунди след 2-рото щракване, за да се осигури абсорбиране на лекарството.
Забележка: Ако не можете да натиснете бутона за инжектиране, това е така, защото не натискате достатъчно силно писалката. Махнете пръста си от бутона за инжектиране и натиснете писалката още по-силно върху кожата. След това опитайте отново да натиснете бутона за инжектиране. Ако това не помогне, разтягането или прищипването на кожата може да направи мястото на инжектиране по-твърдо, с което да се улесни натискането на бутона за инжектиране.

8**Отстраняване на писалката**

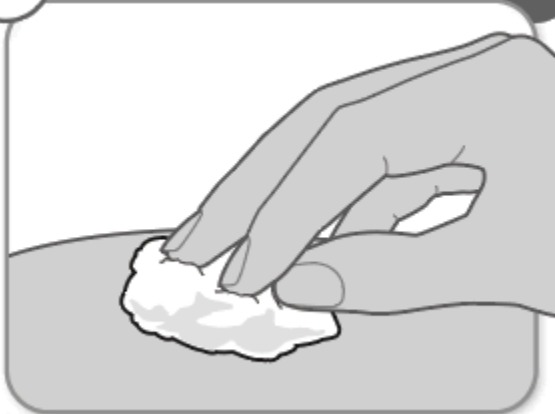
- **Не отстранявайте писалката, докато не сте изчакали поне 5 секунди след 2-рото щракване.**
- Отстранете писалката от кожата.
Забележка: След като отстраните писалката от кожата, иглата ще се покрие автоматично.
- Ако след инжектиране видите повече от малка капка лекарство върху кожата, при следващото инжектиране изчакайте малко повече, преди да отстраните писалката от кожата.

9**Проверка на прозорчето**

- В прозорчето трябва да видите оранжева лента.
- Ако цветът на прозорчето не е станал оранжев или изглежда, че лекарството все още се инжектира, това означава, че не сте получили пълната доза. Незабавно говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- **Не инжектирайте друга доза.**

10**Изхвърляне на използваната писалка**

- Незабавно изхвърлете писалката съгласно указанията от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт и съобразно местното законодателство относно здравето и безопасността.

11**След инжекцията**

- Огледайте внимателно мястото на инжектиране. Ако има кръв, използвайте чист памучен или марлен тампон, за да натиснете леко върху мястото на инжектиране за няколко секунди.
- **Не** разтривайте мястото на инжектиране.
Забележка: Съхранявайте неизползваните писалки в хладилник в оригиналната картонена опаковка.

Вижте на обратната страна за
Листовка: информация за пациента