

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nalimatoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Nalimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Nalimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Nalimatoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Nalimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Nalimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до слабо опалесциращ, безцветен до слабо жълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Nalimatoz 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 прогресивна форма на ревматоиден артрит при възрастни,

нелекувани преди това с метотрексат.

Halimatoz 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

Halimatoz 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 (DMARD) е бил недостатъчен. Halimatoz 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

Halimatoz 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

Анкилозирац спондилит (АС)

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

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Halimatoz 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 лекарства.

Псориатичен артрит

Halimatoz е показан за лечение на активна и прогресивна форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифициращата 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

Halimatoz 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

Nalimatoz 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 (ГХ)

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

Болест на Crohn

Nalimatoz 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 имunosуpесор или при такива, които имат непоносимост или медицински противопоказания за подобен вид терапии.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Улцерозен колит

Nalimatoz 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-MP) или азатиоприн (АЗА), или имат непоносимост, или медицински противопоказания за подобна терапия.

Увеит

Nalimatoz 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

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

След съответно обучение в инжекционна техника, пациентите могат да си инжектират сами Nalimatoz, ако лекарят сметне това за уместно и при съответно медицинско проследяване, когато е необходимо.

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

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

При монотерапия, някои пациенти, при които отговорът към терапията Halimatoz 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.

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 Halimatoz 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 Halimatoz за възрастни пациенти е начална доза от 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, една седмица след началната доза.

Продължителната терапия след 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 Halimatoz 40 mg през седмица може да имат положителен ефект от увеличаване на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Ползите и рисковете от продължителната терапия с Halimatoz 40 mg всяка седмица

или 80 mg през седмица трябва да бъдат внимателно преоценени при пациенти с недостатъчен отговор след увеличаване на дозата (вж. точка 5.1). Ако бъде постигнат задоволителен отговор с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, впоследствие дозата може да бъде намалена до 40 mg през седмица.

Гноен хидраденит

Препоръчителната доза Halimatoz 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, антибиотиците могат да бъдат продължени по време на лечението с Halimatoz. Препоръчително е пациентите да изпитват локално антисептично измиване на техните лезии от ГХ ежедневно по време на лечението с Halimatoz.

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

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

Ползите и рисковете от продължаване на дългосрочното лечение трябва да се оценяват периодично (вж. точка 5.1).

Болест на Crohn

Препоръчителната индукционна схема на приложение на Halimatoz при възрастни пациенти с умерена до тежка форма на болестта на Стилн 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), 80 mg в седмица 2 (приложени като две инжекции по 40 mg в рамките на един ден), със съзнанието, че рискът от нежелани 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 Halimatoz, но възникнат признаци и симптоми на заболяването, лечението с Halimatoz може да бъде подновено. Налице е твърде ограничен опит относно подновяването на терапията с Halimatoz след повече от 8 седмици от прилагането на предишната доза.

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 Halimatoz 40 mg през седмица, може да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg Halimatoz 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.

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна схема на приложение на Halimatoz 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 рамките на един 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 насоките за клинична практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към терапията с Halimatoz 40 mg през седмица, може да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg Halimatoz 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 Halimatoz не трябва да продължава при пациенти, при които няма отговор в този времеви период.

Увеит

Препоръчителната доза Halimatoz за възрастни пациенти с увеит е начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Има ограничен опит относно започване на лечение само с адалимумаб. Лечението с Halimatoz 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 Halimatoz.

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

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 може да се направят препоръки по отношение на дозата.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

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

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

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор 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.

Артрит, свързан с ентезит

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

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

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

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

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

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

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

| Тегло на пациента | Схема на прилагане |
|-------------------|--|
| 15 kg до < 30 kg | Началната доза от 20 mg, последвана от 20 mg през седмица, една седмица след началната доза. |
| ≥ 30 kg | Началната доза от 40 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след началната 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 адалимумаб, 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.

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

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

Препоръчителната доза Halimatoz 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 Halimatoz 40 mg през седмица може да се обмисли увеличение на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Приложението на антибиотици може да бъде продължено по време на лечението с Halimatoz, ако е необходимо. Препоръчително е по време на лечението с Halimatoz пациентът да извършва ежедневно локално антисептично почистване на лезиите на ГХ.

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

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

Ползите и рисковете от продължаващо 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.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

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

*Забележка: Понастоящем Halimatoz се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка и 40 mg предварително напълнена писалка.

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

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

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

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

Таблица 5. Доза Halimatoz при педиатрични пациенти с увеит

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

Когато се започва терапия с Halimatoz, може да бъде приложена натоварваща доза 40 mg за пациенти < 30 kg или 80 mg за пациенти ≥ 30 kg, една седмица преди началото на терапията.

Липсват данни за употребата на натоварваща доза адалимумаб при деца на възраст < 6 години (вж. точка 5.2).

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

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

Педиатричен улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб при деца на възраст 4-17 години все още не са установени. Липсват данни.

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

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит включително анкилозиращ спондилит

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

Начин на приложение

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

Адалимумаб се предлага и в други количества на активното вещество и видове опаковки.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и 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 Halimatoz. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до четири месеца, проследяването трябва да продължи през целия този период.

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

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Halimatoz, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, приложението на Halimatoz трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Лекарите трябва да упражнят повишено внимание, когато обмислят приложение на Halimatoz 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. Докладвани са случаи на хоспитализация или на летален изход свързани с инфекциите.

Туберкулоза

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

Преди започване на лечението с Halimatoz 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 анамнезата на пациентите за туберкулоза или възможен предхождащ контакт с 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 Halimatoz 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 Halimatoz, и в съответствие с местните препоръки.

Приложението на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Halimatoz 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 били успешно лекувани за активна туберкулоза, са развили повторно активна туберкулоза, по време на лечение с адалимумаб.

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

Други опортюнистични инфекции

Опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции са били наблюдавани при пациенти, приемащи адалимумаб. Тези инфекции не се разпознават системно 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 повишена температура, неразположение, загуба на тегло, потене, кашлица, диспнея и/или белодробни инфилтрати или други сериозни системни заболявания със или без съответстващ шок, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция и приложението на Halimatoz 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 наблюдавана реактивация на хепатит В. Някои случаи са с летален изход. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с Halimatoz. Консултация с лекар, с опит в лечението на хепатит В, се препоръчва при пациенти, които имат положителен тест за хепатит В инфекция.

Носителите на HBV, които се нуждаят от лечение с Halimatoz, 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, Halimatoz 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 обостряне 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 Halimatoz 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 Halimatoz.

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 Halimatoz, 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 Halimatoz трябва незабавно да се преустанови и да се започне съответното лечение.

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били 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 лимфопрлиферативни заболявания

В контролираните части на клиничните проучвания с TNF-антагонисти, повече случаи на злокачествени заболявания, включително лимфоми, са наблюдавани сред пациентите, получаващи TNF-антагонисти, в сравнение с контролните пациенти. 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, високоактивно 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 фатални, 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 били 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 Halimatoz. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Halimatoz (вж. точка 4.8).

Не са провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или при които лечението с адалимумаб е продължено след развитието на злокачествено заболяване. Следователно, трябва да се обмисли с повишено внимание лечението с Halimatoz 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 Halimatoz. Докладвани са също и 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 контролните 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 докладвани с TNF-антагонисти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения) са съобщавани с адалимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, предполагащи кръвна дискразия (например продължителна температура, поява на синини, кръвене, бледност), докато са на лечение с Halimatoz. Преустановяването на лечението с Halimatoz трябва да се обмисли при пациенти с потвърдени значими хематологични отклонения.

Ваксинации

В клинично проучване, обхващащо 226 възрастни участници с ревматоиден артрит, които са били лекувани с адалимумаб или плацебо, са наблюдавани сходни антитяло-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 Halimatoz.

На пациентите, на които се прилага Halimatoz може да се поставят всякакъв друг вид ваксини, освен живи ваксини. Приложението 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. Halimatoz трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Halimatoz е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Halimatoz трябва да се преустанови

при пациенти, които развиват нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

Лечението с Halimatoz 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 Halimatoz, пациентът развие симптоми, предполагащи лупус-подобен синдром и покаже положителен резултат за антитела срещу двойноверижната ДНК, не трябва да бъде прилагано по-нататъшно лечение с Halimatoz (вж. точка 4.8).

Съпътстващо приложение на биологични DMARDs или TNF-антагонисти

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания със съпътстващо приложение на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерсепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното приложение на етанерсепт. Поради естеството на нежеланите реакции, наблюдавани при комбинираната терапия с етанерсепт 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 планива хирургична интервенция трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Halimatoz, 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 Crohn, 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 пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Съдържание на натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориаичен артрит, приемащи адалимумаб като монотерапия, и такива на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато адалимумаб е даван едновременно с метотрексат, образуването на антитела е било по-ниско, в сравнение с приложението му като монотерапия. Приложението на адалимумаб без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

Комбинацията на адалимумаб и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4 „Съпътстващо приложение на биологични DMARD или TNF-антагонисти“).

Комбинацията на адалимумаб и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4 „Съпътстващо приложение на биологични DMARD 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 Halimatoz.

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2100) бременни жени с раждане на живо дете, с експозиция на адалимумаб, включително повече от 1500 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 Crohn (БК), лекувани с адалимумаб поне през първия триместър, и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е 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 БК, лекувани с адалимумаб, и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% CI 0,31 – 4,16). Коригираният OR (отчитащ разликата в изходните стойности) е 1,10 (95% CI 0,45 – 2,73) при комбинирани РА и БК. За вторичните крайни точки спонтанни аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортонистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са докладвани случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

В проучване на свързана с развитието токсичност, проведено при маймуни, няма данни за токсичност при майката, 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 може да бъдат изложени на повишен риск от инфекция. Приложението 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 нивото в серума 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 Halimatoz 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

Halimatoz може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Halimatoz (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, 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 докладваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, хеморагия, болка или подуване), главоболие и мускуло-скелетна болка.

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

Летални и животозастрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепатоспленален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на адалимумаб.

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

Педиатрична популация

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

Табличен списък на нежеланите реакции

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

Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за 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) |
| | 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 (включително кисти и полипи)* | Чести | Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином), доброкачествена неоплазма |
| | Нечести | Лимфом**, неоплазма на солиден орган (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом** |
| | Редки | Левкемия ¹⁾ |
| | С неизвестна честота | Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом ¹⁾ , Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾ сарком на Kaposi |
| Нарушения на кръвта и лимфната система* | Много чести | Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия |
| | Чести | Левкоцитоза, тромбоцитопения |
| | Нечести | Идиопатична тромбоцитопенична пурпура |
| | Редки | Панцитопения |
| Нарушения на имунната система* | Чести | Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия) |
| | Нечести | Саркоидоза ¹⁾ , васкулит |
| | Редки | Анафилаксия ¹⁾ |

| Системо-органични класове | Честота | Нежелана реакция |
|--------------------------------------|----------------|--|
| Нарушения на метаболизма и храненето | Много често | Повишение на липидите |
| | Често | Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация |
| Психични нарушения | Често | Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние |
| Нарушения на нервната система* | Много често | Главоболие |
| | Често | Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, |
| | | компресия на нервни окончания |
| | Нечесто | Мозъчно-съдов инцидент ¹⁾ , тремор, невропатия |
| | Редки | Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾ |
| Нарушения на очите | Често | Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите |
| | Нечесто | Диплопия |
| Нарушения на ухото и лабиринта | Често | Вертиго |
| | Нечесто | Глухота, тинитус |
| Сърдечни нарушения* | Често | Тахикардия |
| | Нечесто | Миокарден инфаркт ¹⁾ аритмия, застойна сърдечна недостатъчност |
| | Редки | Сърдечен арест |

| Системо-органни класове | Честота | Нежелана реакция |
|---|----------------------|---|
| Съдови нарушения | Чести | Хипертония, зачервяване, хематом |
| | Редки | 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 ²⁾ |
| | Редки | Белодробна фиброза ¹⁾ |
| Стомашно-чревни нарушения | Много чести | Коремна болка, гадене и повръщане |
| | Чести | Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, <i>sicca syndrome</i> (синдром на Sjogren) |
| | 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, реактивация на хепатит В ¹⁾ , автоимунен хепатит ¹⁾ |
| | С неизвестна честота | Чернодробна недостатъчност ¹⁾ |

| Системо-органи класове | Честота | Нежелана реакция |
|--|----------------------|--|
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много чести | Обрив (включително екфолиативен 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 | Еритема мултиформе ¹⁾ синдром на Stevens-Johnson ¹⁾ , ангиоедем ¹⁾ , кожен васкулит ¹⁾ лихеноидна кожна реакция ¹⁾ |
| | С неизвестна честота | Влошаване на симптомите на дерматомиозита ¹⁾ |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан | Много чести | Мускулно-скелетна болка |
| | Чести | Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта) |
| | Нечести | Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес |
| | Редки | Лупус-подобен синдром ¹⁾ |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Чести | Увреждане на бъбреците, хематурия |
| | Нечести | Ноктурия |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Нечести | Еректилна дисфункция |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение* | Много чести | Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране) |
| | Чести | Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия ¹⁾ |
| | Нечести | Възпаление |

| Системо-органни класове | Честота | Нежелана реакция |
|---|---------|--|
| Изследвания* | Чести | Нарушения на коагулацията и кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойноверижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта |
| Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции | Чести | Нарушено заздравяване на рани |

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

** включително отворените разширени проучвания

1) включително данни от спонтанни съобщения

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, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение със 7,2% от пациентите, получили плацебо или активна контрола. Реакциите на мястото на инжектиране, като цяло, не са довели до преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Инфекции

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

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

При контролираните и отворени проучвания при деца и възрастни с адалимумаб са докладвани сериозни инфекции (включително фатални 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 са възникнали през първите осем месеца след започване на лечението и може да отразяват повторна поява на латентно заболяване.

Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини 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 пациентогодини по време на клинични проучвания с адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациентогодини по време на 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 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, хроничен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациентогодини сред 5 291 лекувани с адалимумаб пациенти *прямо* честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациентогодини сред 3 444 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 4,0 месеца за адалимумаб и 3,8 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчен карцином е възниквал 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 контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфоми е била 0,7 (0,2, 2,1) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти.

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

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

Хепатобилиарни събития

В контролирани Фаза 3 клинични проучвания на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориаичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на АЛАТ ≥ 3 x ГГН (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 АЛАТ ≥ 3 x ГГН 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 АЛАТ възникват при съпътстваща употреба с метотрексат. Не е наблюдавано повишение на АЛАТ ≥ 3 x ГГН при клиничното изпитване фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани Фаза 3 клинични проучвания на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишаване на АЛАТ ≥ 3 x ГГН (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 два съобразени с телесното тегло режима на поддържаща доза, след съобразено с телесното тегло индукционно лечение с продължителност до 52 седмици, настъпва повишаване на АЛАТ ≥ 3 x ГГН (горната граница на нормата) при 2,6% (5/192) от пациентите, като 4 от тях са приемали съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с псориаизис с плаки с контролен период от 12 до 24 седмици повишаване на АЛАТ ≥ 3 x ГГН (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 АЛАТ ≥ 3 x ГГН в клиничното изпитване фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с псориаизис 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 АЛАТ ≥ 3 x ГГН се наблюдава при 0,3% от пациентите, лекувани с адалимумаб и при 0,6% от контролните 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 със средна 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 АЛАТ ≥ 3 x ГГН са настъпили при 2,4% от пациентите на адалимумаб и при 2,4% от контролните пациенти.

За всички показания в клиничните проучвания пациентите с повишени АЛАТ са били асимптоматични, като в повечето случаи повишението е било преходно и е отшумяло при продължаване на терапията. Въпреки това съществуват постмаркетингови съобщения за чернодробна недостатъчност, както и за по-малко тежки чернодробни нарушения, които могат да предхождат чернодробната недостатъчност, като хепатит, включително аутоимунен хепатит при пациенти, получаващи адалимумаб.

Съпътстващо лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

При проучвания при 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 Презиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира 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 (C-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на цитокините (IL-6) в серума в сравнение с изходните нива при пациенти с

ревматоиден артрит. Нивата на матриксните металопротеинази (ММР-1 и ММР-3) в серума, 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 са показали 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 при 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 при ревматоидния артрит (РА) е оценило 271 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години, провели са неуспешно лечение с поне един модифициращо болестта антиревматоидно лекарство 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 при РА е оценило 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и са провели неуспешно лечение с поне един модифициращо болестта антиревматоидно лекарство. 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 при РА е оценило 619 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и които са имали неефективен отговор към метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg или са имали непоносимост към 10 mg метотрексат, прилаган всяка седмица. В това проучване е имало три групи пациенти. Първата е получавала инжекции с плацебо ежеседмично в продължение на 52 седмици. Втората е получавала 20 mg адалимумаб ежеседмично в продължение на 52 седмици. Третата група е получавала 40 mg адалимумаб през седмица и инжекции с плацебо в алтернативните седмици. След приключване на първите 52 седмици, на 457 пациенти, включени във фазата на отворено разширено проучване, е прилаган 40 mg адалимумаб/метотрексат през седмица за период до 10 години.

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

Проучване V при РА е оценило 799 нелекувани с метотрексат възрастни пациенти с умерено до тежко изразен ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване е оценявало ефективността на комбинацията

адалимумаб 40 mg през седмица и метотрексат, монотерапията с адалимумаб 40 mg през седмица и монотерапията с метотрексат за редуциране на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит в продължение на 104 седмици. След приключване на първите 104 седмици на 497 пациенти, включени във фазата на отворено разширено проучване, е прилаган 40 mg адалимумаб през седмица за период до 10 години.

Първична крайна точка в проучвания I, II и III при РА и вторична крайна точка в проучване IV при РА е процента от пациенти, които са достигнали отговор 20 по ACR в седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V при РА е била установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в седмица 52. Проучвания III и V при РА са имали за допълнителна първична крайна точка в седмица 52 установяването на забавяне на прогресията на заболяването (според рентгенологичните резултати). Проучване III при РА е имало за първична крайна точка и установяването на промените в качеството на живот.

Отговор по ACR

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

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

| Отговор | Проучване I при РА ^{a**} | | Проучване II при РА ^{a**} | | Проучване III при РА ^{a**} | |
|----------|--------------------------------------|---|------------------------------------|-------------------------|--|--|
| | плацебо/ MTX ^b n=60 | адалимумаб ^b / MTX ^b n=63 | плацебо n=110 | адалимумаб ^b | 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 месец | неприл. | неприл. | неприл. | неприл. | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 | 6,7% | 52,4% | 8,2% | 22,1% | | |
| 6 месеца | неприл. | неприл. | неприл. | неприл. | 9,5% | 39,1% |
| 12 месец | | | | | 9,5% | 41,5% |
| ACR 70 | 3,3% | 23,8% | 1,8% | 12,4% | | |
| 6 месеца | неприл. | неприл. | неприл. | неприл. | 2,5% | 20,8% |
| 12 месец | | | | | 4,5% | 23,2% |

^a Проучване I при РА в 24 седмица, проучване II при РА в 26 седмица и проучване III при РА в 24 и 52 седмици

^b 40 mg адалимумаб, прилагани през седмица

^c MTX= метотрексат

** p < 0,01, адалимумаб *прямо* плацебо

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

В отвореното разширено проучване III при 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 били 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 имали отговор 20 по ACR, 72 пациенти (63,2%) са имали отговор 50 по ACR и 41 пациенти (36%) са имали отговор 70 по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 10 години. Сред тях 64 пациенти (79,0%) са имали отговор 20 по ACR, 56 пациенти (69,1%) са имали отговор 50 по ACR и 43 пациенти (53,1%) са имали отговор 70 по ACR.

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

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

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

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

| отговор | MTX n=25 | адалимумаб n=274 | адалимумаб/ MTX n=268 | p-стойност ^a | p-стойност ^b | p-стойност ^B |
|------------|-------------|---------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ACR 20 | | | | | | |
| 52 седмица | 62,6 | 54,4% | 72,8% | 0,013 | < 0,001 | 0,043 |
| 104 седмиц | 56,0 | 49,3% | 69,4% | 0,002 | < 0,001 | 0,140 |
| ACR 50 | | | | | | |
| 52 седмица | 45,9 | 41,2% | 61,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,317 |
| 104 седмиц | 42,8 | 36,9% | 59,0% | < 0,001 | < 0,001 | 0,162 |
| ACR 70 | | | | | | |
| 52 седмица | 27,2 | 25,9% | 45,5% | < 0,001 | < 0,001 | 0,656 |
| 104 седмиц | 28,4 | 28,1% | 46,6% | < 0,001 | < 0,001 | 0,864 |

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

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

^B p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията адалимумаб и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

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

В седмица 52 42,9% от пациентите, които са получавали комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, са достигнали клинична ремисия ($DAS28 < 2,6$) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат, и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с адалимумаб. Комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат е била клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапията с адалимумаб ($p < 0,001$) за постигане на ниска активност на заболяването при пациентите с наскоро диагностициран умерено до тежко изразен ревматоиден артрит. Отговорът в двете

рамена на монотерапия е бил сходен ($p = 0,447$). От 342 пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с адалимумаб или комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, които са взели участие в отвореното разширено проучване, 171 пациенти са завършили 10-годишното лечение с адалимумаб. От тях за 109 пациенти (63,7%) се съобщава ремисия на 10-тата година.

Рентгенологичен отговор

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

В отвореното разширено проучване III при 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 били оценявани рентгенологично. От тях 48 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка. На 10-та година 79 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са оценявани рентгенологично. От тях 40 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка.

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

| | плацебо/ MTX ^a | адалимумаб/ MTX 40 mg през седмица | плацебо/MTX- адалимумаб/MTX (95% доверителен интервал ^б) | р-стойност |
|--------------------------|------------------------------|--|---|------------|
| скор за JSN ^г | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002 |

^a метотрексат

^б 95% доверителен интервал за разликите в скоровете за промените между метотрексат и адалимумаб

^в въз основа на ранков анализ

^г Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

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

Таблица 10
Средни рентгенологични промени в седмица 52 при проучване V при
РА

| | MTX n=257 (95% доверителен интервал) | адалIMUMаб n=274 (95% доверителен интервал) | адалIMUMаб/ MTX n=268 (95% доверителен интервал) | р- стойност ^а | р- стойност ^б | р- стойност ^в |
|----------------|---|---|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| скор за JSN | 2,0 (1,2-2,8) | 1,3 (0,5-2,1) | 0,5 (0-1,0) | < 0,001 | 0,0037 | 0,151 |

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

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

^в р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалIMUMаб 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 скор по Sharp $\leq 0,5$) е бил значимо по-висок при комбинираната терапия с адалIMUMаб/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 адалIMUMаб (съответно 50,7%, $p < 0,002$ и 44,5%, $p < 0,001$).

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

Качество на живот и физическа активност

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физическа активност са били оценени, използвайки индекса на инвалидизация от „Въпросника за оценка на здравето“ (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите първоначални подходящи и добре контролирани проучвания, което е било предварително уточнена първична крайна точка в седмица 52 при проучване III при РА. Всички дозировки/схеми на приложение на адалIMUMаб в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрене в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III при 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 адалIMUMаб във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от скоровете на физическите компоненти, както и със статистически значими скорове в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на скоровете от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV при РА).

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

В проучване V при РА, подобренieto в индекса на инвалидизация от HAQ и физическият

показател от SF 36, са показали по-голямо подобрене ($p < 0,001$) при комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат *спрямо* монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в седмица 52, което се е задържало до седмица 104. От 250-те пациенти, завършили отвореното разширено проучване, подобренията във физическата активност са се задържали и през 10-те години от лечението.

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

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

пЮИА-I

Безопасността и ефикасността на адалимумаб е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово проучване при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са разделени в две групи, лекувани с МТХ (метотрексат) или нелекувани с МТХ. Пациентите от групата на нелекуваните с метотрексат или никога не са били лекувани с МТХ или са били изтеглени от лечение с МТХ най-малко две седмици преди приложение на проучваното лекарство. Пациентите са останали на постоянна доза НСПВС или преднизон ($\leq 0,2 \text{ mg/kg/ден}$ или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти са приемали 24 mg/m^2 до максимум от 40 mg адалимумаб през седмица в продължение на 16 седмици. Разпределението на пациентите по възраст и минимална, медиана и максимална доза по време на фазата OL LI е представено в таблица 11.

Таблица 11
Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимумаб по време на фазата OL LI

| възрастова група | изходен брой пациенти n (%) | минимална, медиана и максимална доза |
|------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| 4 до 7 години | 31 (18,1) | 10, 20 и 25 mg |
| 8 до 12 години | 71 (41,5) | 20, 25 и 40 mg |
| 13 до 17 години | 69 (40,4) | 25, 40 и 40 mg |

Пациентите, показващи педиатричен отговор 30 по ACR (Американския колеж по радиология) в седмица 16, са били преценени като подходящи за рандомизиране в двойносляпата (DB) фаза и са приемали или адалимумаб 24 mg/m^2 до максимум от 40 mg , или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до обостряне на заболяването. Критериите за обостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо 30% влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, в ≥ 2 активни стави и надхвърлящо 30% подобрене на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при обостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение (таблица 12).

Таблица 12
Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване при 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 | | | | |
| двойносляпа 32 седмици | адалимумаб/ MTX (N = 38) | плацебо / MTX (N = 37) | адалимумаб (N = 30) | плацебо (N = 28) |
| обостряне на заболяването в края на 32 седмица ^a (n/N) | 36,8% (14/38) | 64,9% (24/37) ^b | 43,3% (13/30) | 71,4% (20/28) ^b |
| медианно време до обостряне на заболяването | >32 седмици | 20 седмици | >32 седмици | 14 седмици |

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

^b p = 0,015

^b p = 0,031

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

Обобщените отговори са били, като цяло, по-добри, като по-малко пациенти са развили антитела при лечение с комбинацията на адалимумаб и MTX, в сравнение със самостоятелното приложение на адалимумаб. Вземайки предвид тези резултати, Halimatoz 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 са получили 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 пациенти, по време на проучването са използвали MTX, като по-рядко се съобщава за съпътстваща употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

РедACR30 отговора на 12-тата и 24-тата седмица е съответно 93,5% и 90,0%, като е приложен подхода на наблюдаваните данни. Съотношението на пациентите с РедACR50/70/90 отговор на 12-тата и на 24 –тата седмица са съответно 90,3%/61,3%/38,7% и 83,3%/73,3%/36,7%.

Сред тези, които са отговорили на лечението (педиатричният ACR30) на 24 –тата седмица (n=27 от 30 пациенти), педиатричните ACR30 отговори са поддържани до 60 седмици в OLE фаза при пациенти, които са получавали 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 открит (OL) период, по време на който пациентите са получавали 24 mg/m² BSA адалимумаб до максимум 40 mg през седмица подкожно за още 192 седмици. Първичната крайна точка е процентната промяна от изходно ниво до седмица 12 в броя на активните стави с артрит (подуване, което не се дължи на малформация или стави със загуба на подвижност плюс болка и/или чувствителност), която е постигната със средно намаление на процента от -62,6% (медиана на процентната промяна - 88,9%) при пациентите в групата с адалимумаб в сравнение с -11,6% (медиана на процентната промяна -50,0%) при пациентите в групата на плацебо. 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 болезнените стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), педиатричен ACR 50 отговор и педиатричен ACR 70 отговор.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Ефектът на адалимумаб 40 mg, прилаган през седмица, е бил оценен при 393 пациенти в две рандомизирани 24-седмични, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен анкилозиращ спондилит (средният изходен скор за активността на заболяването [Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath - BASDAI] е била 6,3 при всички групи), които са имали недостатъчен отговор към стандартната терапия. Седемдесет и девет пациенти (20,1%) са били лекувани съпътстващо с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства и 37 пациенти (9,4%) – с глюкокортикоиди. Заслепеният период е бил последван от открит период, по времето на който пациентите са получавали адалимумаб 40 mg, прилаган през седмица, подкожно, в продължение на до 28 допълнителни седмици. Пациентите (n=215, 54,7%), които не са постигнали оценка при анкилозиращ спондилит ASAS20 на 12-та, 16-та, или 20-та седмица, са получавали по-рано открито адалимумаб 40 mg през седмица, подкожно, и са разглеждани впоследствие като неотговорили на лечението при статистическите анализи на двойнослепия период.

При по-голямото проучване I при АС при 315 пациенти, резултатите са показали статистически значимо подобрене на признаците и симптомите на анкилозиращия спондилит при пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Значим отговор е отбелязан първо на седмица 2 и е поддържан през всичките 24 седмици (таблица 13).

Таблица 13
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%*** |

| отговор | плацебо N=107 | адалимумаб N=208 |
|------------------------|------------------|---------------------|
| ASAS 70 | | |
| седмица 2 | 0% | 7% ** |
| седмица 12 | 5% | 23% *** |
| седмица 24 | 8% | 24% *** |
| | | |
| BASDAI ^б 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.

^а оценки при анкилозиращ спондилит ASAS

^б индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath

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

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

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за AC

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

Проучване nr-axSpA I

При проучването nr-axSpA I адалимумаб 40 mg през седмица е бил оценен при 185 пациенти в едно рандомизирано, 12-седмично двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с активен nr-axSpA (среден изходен скор 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 са имали неадекватно повлияване или непоносимост към > 1 нестероидни противовъзпалителни средства или с противопоказание за НСПВС.

На изходно ниво тридесет и трима (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 14).

Таблица 14
Резултати за ефикасност при плацебо-контролирано проучване на nr-axSpA I

| Двойносляпо Отговор в седмица 12 | плацебо N=94 | адалимумаб N=91 |
|---|--------------|--------------------|
| ASAS ^a 40 | 15% | 36%*** |
| ASAS 20 | 31% | 52%** |
| ASAS 5/6 | 6% | 31%*** |
| ASAS частична ремисия | 5% | 16%* |
| BASDAI ^b 50 | 15% | 35%** |
| ASDAS ^{в,г,д} | -0.3 | -1.0*** |
| ASDAS (неактивно заболяване) | 4% | 24%*** |
| hs-CRP ^{г,е,ж} | -0.3 | -4.7*** |
| SPARCC ^з MRI (сакроилиачни стави) ^{г,и} | -0.6 | -3.2** |
| SPARCC MRI гръбнак ^{г,й} | -0.2 | -1.8** |

^а оценка на Международно дружество по спондилоартрит
^б 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 and 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 отвореното разширено изпитване подобрението на признаците и симптомите е поддържано с терапия с адалимумаб до седмица 156.

Инхибиране на възпалението

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

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 е показал статистически значимо по-голямо подобрение в крайния скор на HAQ-S и при SF-36 скор на физическата компонента (PCS) в сравнение с плацебо. Подобряване на качеството на живот и физическата активност е било поддържано по време на отворено разширено проучване до седмица 156.

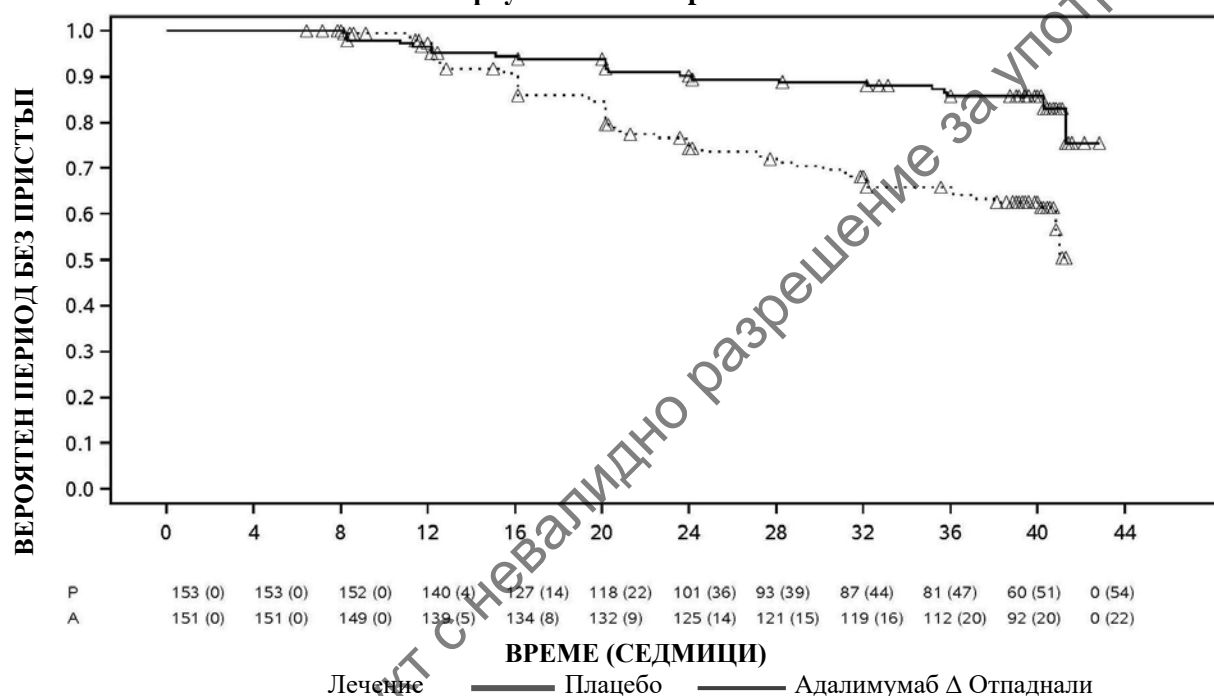
Проучване nr-axSpA II

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 притивопоказания за НСПВС са включени в открития период на проучването nr-axSpA II, през което време получават адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 28 седмици. 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 устойчива ремисия в продължение на минимум 12 седмици (N=305) (ASDAS < 1,3 на Седмици 16, 20, 24 и 28) през

открития период, в следствие 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 двойнослеп плацебо-контролиран период (обща продължителност на проучването 68 седмици). На пациентите с пристъп на болестта по време на двойнослепия 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-голямата част от пациентите, приемащи адалимумаб, не получават пристъп на болестта през двойнослепия период, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо (70,4% спрямо 47,1%, $p < 0.001$) (Фигура 1).

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до настъпване на пристъп при 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 спасително лечение с 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 двойнослепия период на проучването (Таблица 15).

Таблица 15:

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

| Двойносляпо Отговор в Седмица 68 | Плацебо N=153 | Адалимумаб N=152 |
|---|------------------|---------------------|
| ASAS ^{a,б} 20 | 47,1% | 70,4%*** |
| ASAS ^{a,б} 40 | 45,8% | 65,8%*** |
| ASAS ^a частична ремисия | 26,8% | 42,1%** |
| ASDAS ^б 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 проучван при пациенти с умерено до тежко изразен активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани проучвания, проучвания I и II при ПсА. Проучване I при ПсА с 24-седмична продължителност, е обхванало 313 възрастни пациенти, с недостатъчен отговор към терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, от които приблизително 50% са приемали метотрексат. Проучване II при ПсА с 12-седмична продължителност, е обхванало 100 пациенти, с недостатъчен отговор към терапия с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства. При приключване и на двете проучвания, 383 пациенти са били включени в отворено разширено проучване, в което е прилаган 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 16
Отговори по ACR в плацебо-контролирани проучвания при псориатичен артрит (процент пациенти)

| отговор | проучване I при | | проучване II при ПсА | |
|------------|------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
| | плацебо N=162 | адалимумаб N=151 | плацебо N=49 | адалимумаб N=51 |
| ACR 20 | | | | |
| 12 седмица | 14% | 58%*** | 16% | 39%* |
| 24 седмица | 15% | 57%*** | неприл. | неприл. |
| ACR 50 | | | | |
| 12 седмица | 4% | 36%*** | 2% | 25%*** |
| 24 седмица | 6% | 39%*** | неприл. | неприл. |
| ACR 70 | | | | |
| 12 седмица | 1% | 20%*** | 0% | 14%* |
| 24 седмица | 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 при ПсА са били сходни със и без съпътстващо лечение с метотрексат. ACR отговорите са поддържани при отвореното разширено проучване до 136 седмици.

В проучванията при псориатичен артрит са били 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 били открито на адалимумаб. Използван е модифициран общ скор по Sharp (mTSS), който включва дисталните интерфалангеални стави (т.е. не е идентичен с модифицирания общ скор по Sharp (TSS), използван за ревматоидния артрит).

Лечението с адалимумаб е намалило 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% са продължили да показват липса на рентгенографска прогресия през 144-те седмици на лечението.

Пациентите, лекувани с адалимумаб, са показали статистически значимо подобрене на физическата функция, оценено по HAQ и Кратката форма на изследването върху здравето (SF 36), в сравнение с пациентите на плацебо, на седмица 24. Подобряването на физическата функция е продължило и през отвореното разширено проучване до седмица 136.

Псориазис

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

В проучване I на псориазис (REVEAL) са оценени 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. В период А пациентите са получавали плацебо или адалимумаб в начална доза от 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след началната доза. След 16-седмично лечение, пациентите които са достигнали най-малко отговор 75 по PASI (скор по PASI на подобрене от най-малко 75%, спрямо изходното ниво), са включени в период Б и са получавали открито 40 mg адалимумаб през седмица. Пациентите, които са поддържали ≥ 75 отговор по PASI в седмица 33 и са били първоначално рандомизирани на активно лечение в период А, са били 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 скор спрямо изходния скор по PASI е бил 18,9, а изходният скор на PGA (Physician's Global Assessment) е варирал в границите от „умерен“ (53% от включените участници) до „тежък“ (41%) и „много тежък“ (6%).

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

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

В проучвания I и II на псориазис, първична крайна точка е бил процентът пациенти, които са достигнали отговор 75 по PASI от изходното ниво, в Седмица 16 (вж. таблици 17 и 18).

Таблица 17
Ps проучване I (REVEAL) - резултати за ефикасност в седмица 16

| | плацебо N=398 n (%) | адалимумаб 40 mg през седмица N=814 |
|--|--|--|
| ≥PASI 75^a | 26 (6,5) | 578 (70,9) ^б |
| PASI 100 | 3 (0,8) | 163 (20,0) ^б |
| PGA: „изчистване“/„минимално“ | 17 (4,3) | 506 (62,2) ^б |

^a процент на пациентите достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой

^б p < 0,001 адалимумаб спрямо плацебо

Таблица 18
Ps проучване II (CHAMPION) - резултати за ефикасност в седмица 16

| | плацебо N=53 N(%) | MTX N=110 N(%) | адалимумаб 40 mg през седмица N=108 N(%) |
|-------------------------------------|--|---|---|
| ≥PASI 75 | 10 (18,9) | 39 (35,5) | 86 (79,6) ^{а, б} |
| PASI 100 | 1 (1,9) | 8 (7,3) | 18 (16,7) ^{в, г} |
| PGA: „изчистване“/ | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1) ^{а, б} |

^а p < 0,001 адалимумаб спрямо плацебо

^б p < 0,001 адалимумаб спрямо метотрексат

^в p < 0,01 адалимумаб спрямо плацебо

^г p < 0,05 адалимумаб спрямо метотрексат

В проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са били с отговор 75 по PASI и са били повторно рандомизирани на плацебо в седмица 33, в сравнение с 5% продължили на адалимумаб, p < 0,001, са показали „загуба на задоволителен отговор“ (скор по PASI 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 скор по PASI, съотнесен към седмица 33). От пациентите, които са загубили задоволителния отговор след повторното рандомизиране на плацебо и след това са били включени в отвореното разширено проучване, 38% (25/26) и 55% (36/66) са достигнали отново отговор 75 по PASI, съответно след 12 и 24 седмици на възобновено лечение.

Общо 233 пациенти с отговор 75 по PASI 75 в седмица 16 и седмица 33 са получили продължително лечение с адалимумаб за 52 седмици в проучване I на псориазис, и са продължили адалимумаб в отвореното разширено проучване. Отговор 75 по PASI и честотата на отговор „изчистване“ или „минимално“ по PGA при тези пациенти са били, съответно 74,7% и 59,0%, след допълнително 108-седмично открито лечение (общо 160 седмици). В анализа, при който всички пациенти, които са отпаднали от проучването поради нежелани лекарствени реакции или липса на ефикасност, или чиято доза е повишена, са били разглеждани за такива без отговор, отговор 75 по PASI и честотата на отговор „изчистване“ или „минимално“ по PGA при тези пациенти е била, съответно 69,6% и 55,7%, след допълнително 108-седмично открито лечение (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти с траен отговор са участвали в отвореното разширено проучване за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. В периода на прекратяване на лечението, симптомите на псориазис са се възвърнали постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA „умерено“ или по-лошо), приблизително 5 месеца. Нито един от пациентите не е получил ребаунд ефект по време на периода на прекратяване на лечението. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са участвали в периода на възобновяване на

лечението имат PGA отговор „изчистване“ или „минимално“ след 16-седмично възобновено лечение, независимо от това дали са имали релапс, по време на периода на прекратяване на лечението (съответно 69,1% [123/178] и 88,8% [95/107] за пациентите с релапс и тези без релапс, в периода на прекратяване на лечението). Сходен профил на безопасност, с този преди прекратяване на лечението, е наблюдаван и по време на възобновеното лечение.

Значими подобрения от изходното ниво в седмица 16, в сравнение с плацебо (Проучване I и II) и MTX (Проучване II), са били демонстрирани в резултатите от DLQI (Dermatology Life Quality Index). В Проучване I, обобщените скорове на подобренията във физическия и психологичния компонент от SF-36, са били също значими, в сравнение с плацебо.

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

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили начална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с адалимумаб за още 26 седмици. Оценка 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 19). 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 19
Ps проучване IV - резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

| крайна точка | седмица 16 плацебо-контролирано | | седмица 26 плацебо-контролирано | | седмица 52 открито |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| | плацебо N=108 | адалимумаб 40 mg през седмица N=109 | плацебо N=108 | адалимумаб 40 mg през седмица N=109 | адалимумаб 40 mg през седмица N=80 |
| ≥ 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 са показали статистически значимо подобрение на седмица 26 в сравнение с плацебо при DLQI.

Педиатричен псориазис с плаки

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 PGA със засягане ≥ 4 или > 20% BSA, или засягане > 10% BSA с много плътни лезии, или по PASI ≥ 20, или ≥ 10% 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 20).

Таблица 20
Резултати за ефикасност при педиатричен псориазис с плаки в седмица 16

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

Гноен хидраденит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирани, двойнослепи, плацебо- контролирани проучвания и едно отворено разширено проучване при възрастни пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ), които са имали непоносимост, противопоказание или недостатъчен отговор на най-малко 3-месечен пробен период на системна терапия с антибиотици. Пациентите в ГХ-I и ГХ-II са имали заболяване в стадий II или III по Hurley, с най-малко 3 абсцеса или възпалени 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. Съпътстващата употреба на антибиотици не е била разрешена по време на проучването. След 12 седмици лечение, пациентите, които са получавали адалимумаб в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациентите, които са били рандомизирани на плацебо в период А, са определени да получават адалимумаб 40 mg всяка седмица в период В.

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 са продължили изходната перорална антибиотична терапия по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които са получавали адалимумаб в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациентите, които са били рандомизирани на плацебо в период А, са определени да получават плацебо за период В.

Пациентите, участващи в проучвания ГХ-I и ГХ-II, са били подходящи за участие в отвореното разширено изпитване, в което адалимумаб 40 mg е прилаган всяка седмица. Средната експозиция на адалимумаб при всички популации е била 762 дни. По време на всичките три проучвания, пациентите са прилагали всеки ден локално антисептично измиване.

Клиничен отговор

Намаляване на възпалителните лезии и предотвратяване на влошаването на абсцесите и на денирането 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 денираните фистули спрямо изходните стойности). Намаляването на свързаната с ГХ кожна болка е оценено с помощта на Числова оценъчна скала при пациенти, които са влезли в проучването с начален изходен скор 3 или повече по скала от 11 точки.

Значително по-голям процент от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с тези на плацебо, са постигнали HiSCR в седмица 12. Значително по-голям процент от пациентите в проучването ГХ-II имат клинично значимо намаление на свързаната с ГХ кожна болка в седмица 12 (вж. таблица 21). Пациентите, лекувани с адалимумаб, са имали значимо намален риск от обостряне на заболяването по време на първите 12 седмици от лечението.

Таблица 21
Резултати за ефикасност на 12-та седмица, проучвания ГХ I и II

| | проучване ГХ I | | проучване ГХ II | |
|--|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| | плацебо | адалимумаб 40 mg седмично | плацебо | адалимумаб 40 mg седмично |
| клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR) ^a | N = 154 40 (26,0%) | N = 153 64 (41,8%) * | N = 163 45 (27,6%) | N = 163 96 (58,9%) *** |
| ≥ 30% намаляване на кожната болка ^б | 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

^б 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 имали влошаване на абсцесите (съответно 23,0% срещу 11,4%) и дрениране на фистулите (съответно 30,0 % спрямо 13,9%).

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

При пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg веднъж седмично в седмица 12, процентът HiSCR в седмица 36 е по-висок при пациентите, които продължават ежеседмично адалимумаб, отколкото при пациенти, при които честотата на приема е била намалена до през седмица или при които лечението е прекратено (вж. таблица 22).

Таблица 22
Дял на пациентите^a, постигнали HiSCR^б в седмици 24 и 36 след
презнаначаване на терапията на един път седмично адалимумаб в седмица 12

| | плацебо (прекратяване 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

^б пациентите, отговарящи на определените от протокола критерии за загуба на отговор или за липса на подобрение, са задължени да прекратят проучванията и са считани за неповлияни.

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

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

Гноен хидраденит при юноши

Няма клинични изпитвания с адалимумаб при пациенти в юношеска възраст с GX. Ефикасността на адалимумаб за лечение на юноши с GX се предполага въз основа на доказаната ефикасност и връзката експозиция-отговор при възрастни пациенти с GX 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 GX 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

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

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

Поддържането на клинична ремисия е оценено в проучване III на CD (CHARM). В проучване III на CD, 854 пациенти са получили отворено 80 mg в седмица 0 и 40 mg в седмица 2. В седмица 4 пациентите са рандомизирани на 40 mg на всяка втора седмица, 40 mg на всяка седмица, или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите с клиничен отговор (намаляване на CDAI ≥ 70) в седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в седмица 4. Постепенно понижаване на дозата на кортикостероидите е разрешено след седмица 8.

В таблица 23 са представени индукцията на ремисия и честотата на отговор в проучване I на CD и проучване II на CD.

Таблица 23
Индукция на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

| | Проучване I на CD: пациенти, неприятели инфликсимаб | | | Проучване II на CD: пациенти, предходно приятели инфликсимаб | |
|---------------------------|---|--------------------------------|---------------------------------|--|----------------------------------|
| | плацебо N=74 | адалимумаб 80/40 mg N=75 | адалимумаб 160/80 mg N=76 | плацебо N=166 | адалимумаб 160/80 mg N=159 |
| седмица | | | | | |
| 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 индукционните схеми на приложение от 160/80 mg и 80/40 mg до седмица 8, а нежелани събития са наблюдавани по-често в групата, приемала 160/80 mg.

В седмица 4 на проучване III на CD при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в седмица 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в таблица 24. 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 24
Поддръжне 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 ремисия без стероиди 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 ремисия без стероиди за ≥ 90 дни ^a | 5% (3/66) | 29% (17/58)* | 20% (15/74)** |

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

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

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

След 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 до седмица 12.

Терапията, продължила повече от 12 седмици, не води до значимо по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

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

Качество на живот

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

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 (включително кортикостероиди, и/или имуномодулатор) за CD. Също така пациентите е можело 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 към момента, на поддържаща схема с ниска доза или със стандартна доза, както е показано в таблица 25.

Таблица 25
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.

Честотата на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 26. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 27.

Таблица 26
Педиатрично проучване на CD
PCDAI клинична ремисия и отговор

| | стандартна доза 40/20 mg g през седмица N = 93 | ниска доза 20/10 mg g 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 27
Педиатрично проучване на CD
прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата

| | стандартна доза 40/20 mg през седмица | ниска доза 20/10 mg през седмица | p-стойност¹ |
|-------------------------------------|--|---|-------------------------------|
| прекратили кортикостероидите | N = 33 | N = 38 | |
| седмица 26 | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| седмица 52 | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| прекратили | N = 60 | N = 57 | |
| седмица 52 | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| фистулна ремисия³ | N = 15 | N = 21 | |
| седмица 26 | 46,7% | 38,1% | 0,608 |
| седмица 52 | 40,0% | 23,8% | 0,303 |

¹ p-стойност за стандартната доза *спрямо* ниската доза.

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

³ определена като затваряне на всички 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 било също наблюдавано и в двете терапевтични групи относно параметрите за качеството на живот (включително IMPACT III).

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

(46/50) от пациентите — с клиничен отговор според PCDAI.

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски подскор 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 адалимумаб 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. Клинична 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 2 и 40 mg през седмица след това, а 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 значимо 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 28.

Таблица 28
Отговор, ремисия и оздравяване на лигавиците в проучване UC-II
(процент пациенти)

| | плацебо | адалимумаб 40 mg през седмица |
|--|----------------|-------------------------------|
| седмица 52 | N = 246 | N=248 |
| клиничен отговор | 18% | 30%* |
| клинична ремисия | 9% | 17%* |
| засдравяване на лигавиците | 15% | 25%* |
| пациенти в ремисия без стероиди ≥ 90 дни ^a | 6% | 13% |
| | (N=140) | (N=150) |
| седмица 8 и 52 | | |
| продължителен отговор | 12% | 24%** |
| продължителна ремисия | 4% | 8%* |
| продължително засдравяване на лигавиците | 11% | 19%* |

клинична ремисия е със скор по Mayo ≤ 2 , без подскор > 1 ;

клиничният отговор представлява понижаване спрямо изходното ниво на скор по Mayo с ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ плюс понижаване на субскора за ректално кървене [RBS] ≥ 1 или абсолютен RBS, равен на 0 или 1;

* $p < 0,05$ за сдвоено сравнение на процентите на адалимумаб спрямо плацебо

** $p < 0,001$ за сдвоено сравнение на процентите на адалимумаб спрямо плацебо

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

От пациентите, при които е наблюдаван отговор през седмица 8, през седмица 52 47% са имали отговор, 29% са били в ремисия, 41% са показали засдравяване на лигавицата и 20% са били в ремисия без стероиди ≥ 90 дни.

Приблизително 40% от пациентите в проучване UC-II са били с неуспешна предшествваща анти-

TNF терапия с инфликсимаб. Ефикасността на адалимумаб при тези пациенти е била 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 адалимумаб.

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

Честота на хоспитализация

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

Качество на живот

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

Увеит

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

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

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

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

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с адалимумаб, спрямо пациентите, получаващи плацебо (вж. таблица 29). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб върху степента на неуспех на лечението спрямо плацебо (вж. фигура 1).

Таблица 29
Време до неуспех на лечението при проучвания UV I и UV II

| анализ лечение | N | неуспех N (%) | средно време до неуспех (месеци) | KP ^a | ИД 95% за KP ^a | p-стойност ^б |
|---|-----|---------------|----------------------------------|-----------------|---------------------------|-------------------------|
| време до неуспех на лечението в или след седмица 6 в проучване UV I | | | | | | |
| първичен анализ (ITT) | | | | | | |
| плацебо | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | -- | -- | -- |
| адалимумаб | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36, 0,70 | < 0,001 |
| време до неуспех на лечението в или след седмица 2 в проучване UV II | | | | | | |
| първичен анализ (ITT) | | | | | | |
| плацебо | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| адалимумаб | 115 | 45 (39,1) | NE ^в | 0,57 | 0,39, 0,84 | 0,004 |

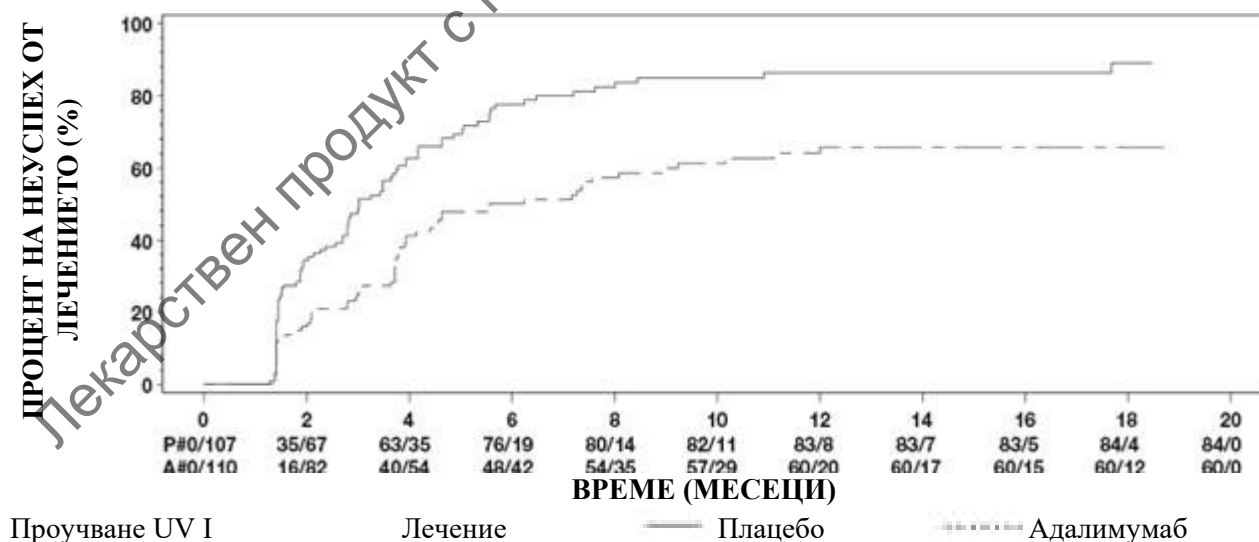
Забележка: неуспех на лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех на лечението, са цензурирани в момента на отпадане.

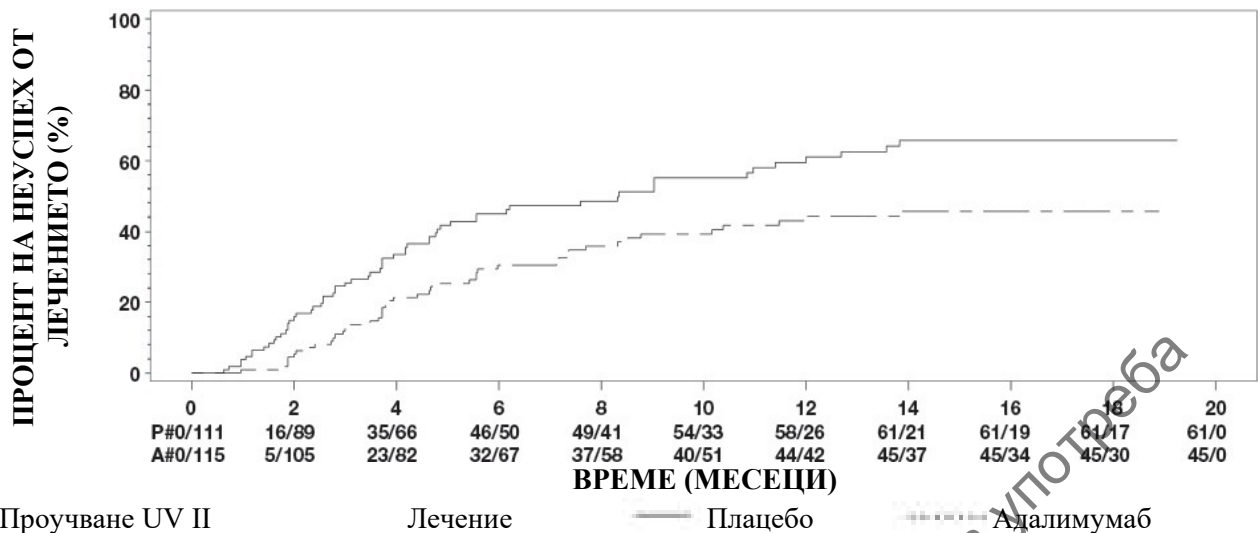
^a KP (коэффициент на риск) за адалимумаб спрямо плацебо от регресия на пропорционалните рискове с отчитане на лечението като фактор.

^б Двустранна p-стойност от log-rank тест.

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

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





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 неконтролираните, дългосрочни разширени проучвания UV I и UV II, 60 пациенти се считат за неподходящи за участие (напр. поради отклонения или порадивторични усложнения на диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 364 пациенти, 269 пациенти, годни за оценка (74%), са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 216 (80,3%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, АС клетки степен $\leq 0,5+$, VH степен $\leq 0,5+$), 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 за периода след седмица 78 обикновено съответстват на тези резултати, но броят на включените участници намалява след този период. Като цяло сред пациентите, които прекратяват участието си, 18% са прекратили поради нежелани събития, а 8% - поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

Отчетените от пациентите резултати по отношение на функции, свързани със зрението, са измерени с помощта на NEI VFQ-25 и в двете клинични проучвания. Адалимумаб има числено превъзходство в по-голямата част от подскоровете, със статистически значими средни разлики за общо зрение, болка в окото, близко виждане, психично здраве и общ скор 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 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.

Увеит при педиатрични пациенти

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

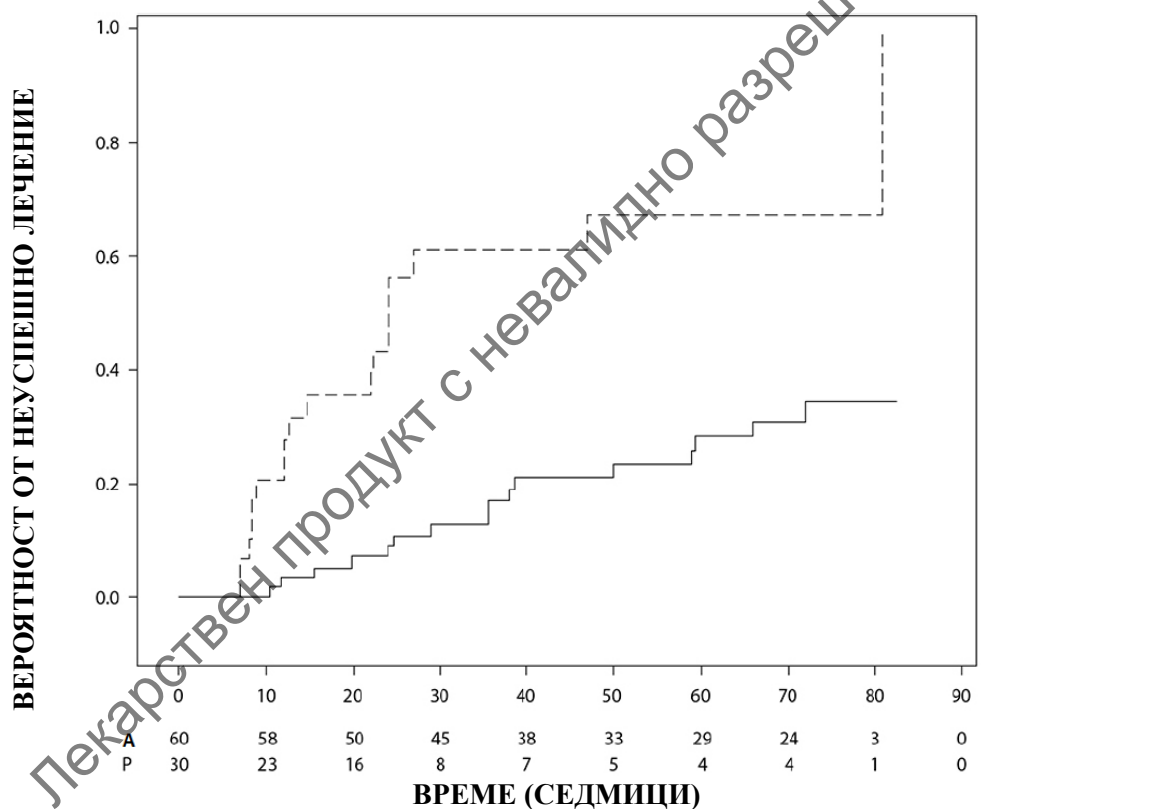
(ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с основната си доза метотрексат.

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

Клиничен отговор

Адалимумаб значимо забавя времето до неуспех на лечението в сравнение с плацебо (вж. Фигура 3, P <0.0001 от log rank тест). Медианата навремето до неуспех на лечението е 24,1 седмици при пациенти, лекувани с плацебо, докато медианата на времето до неуспех на лечението не е било възможно да се оцени за пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като по-малко от половината от тези пациенти са имали неуспех на лечението. Адалимумаб значимо намалява риска от неуспех на лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от КР (коефициент на риск = 0,25 [95% ИД: 0,12, 0,49]).

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



Лечение: ----- Плацебо _____ Адалимумаб
Забележка: Р = плацебо (брой в риск); А = АДАЛИМУМАБ (брой в риск).

Имуногенност

По време на лечение с адалимумаб може да се развият анти-адалимумаб антитела. 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

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ адалимумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при улцерозен колит (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

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 абсолютна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след единична подкожна доза от 40 mg, е била 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е вариал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е вариал между 5 и 6 литра, а средният терминален полуживот е бил около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е вариала 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 били около 5 $\mu\text{g/ml}$ (без съпътстващо приложение на метотрексат) и съответно 8 до 9 $\mu\text{g/ml}$ (при съпътстващо приложение на метотрексат). Най-ниските нива на адалимумаб в серума в стационарно 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/m^2 (до максимум от 40 mg) през седмица при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА) на възраст 4 до 17 години средните най-ниски концентрации на адалимумаб в серума в стационарно състояние (измерени от седмица 20 до 48) са били $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (102% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (47,7% CV) при съпътстващо приложение на метотрексат.

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст 2 до <4 години или на възраст 4 години и повече, с тегло <15 kg, лекувани с адалимумаб 24 mg/m^2 , средните най-ниски концентрации на адалимумаб в серума 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 (до максимум 40 mg) подкожно през седмица на пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години средните минимални концентрации на адалимумаб в серума в стационарно състояние (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.

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

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

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 била $8,0 \pm 4,6 \mu\text{g/ml}$.

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 7-8 $\mu\text{g/ml}$ 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 Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Препоръчителната схема на дозиране при ГХ в юношеска възраст е 40 mg през седмица. Тъй като експозицията на адалимумаб може да се повлияе от телесната маса, при юноши с по-високо телесно тегло и неадекватен отговор може да има полза от препоръчителната доза за възрастни 40 mg всяка седмица.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза от 80 mg адалимумаб през седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб през седмица 2, постига средна най-ниска концентрация на адалимумаб в серума 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 средна концентрация в стационарно състояние на адалимумаб в серума от приблизително 12 $\mu\text{g/ml}$ по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Crohn, приемали поддържаща доза от 40 mg адалимумаб през седмица, се наблюдават средни 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 ($\pm\text{SD}$) на най-ниските концентрации на адалимумаб в серума, постигнати в седмица 4 са $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ за пациенти $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) и $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ за пациенти $< 40 \text{ kg}$ (80/40 mg).

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

При пациенти с улцерозен колит, натоварваща доза от 160 mg адалимумаб в седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб в седмица 2, постига средна концентрация в стационарно състояние на адалимумаб в серума от приблизително 12 $\mu\text{g/ml}$ по време на индукционния период. При пациенти с улцерозен колит, приемали поддържаща доза от 40 mg адалимумаб през седмица са били наблюдавани средни най-ниски нива в стационарно състояние от приблизително 8 $\mu\text{g/ml}$.

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

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

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

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните изпитвания при пациенти с ЮИА (pJIA и ERA), е установена връзка експозиция-отговор между плазмените концентрации и PedACR 50 отговора. Установената плазмена концентрация на адалимумаб, при която съществува половината от максималната вероятност за поява на отговор по PedACR 50 (EC50) е 3 $\mu\text{g/ml}$ (95% ДИ 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

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

Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи на данни от над 1 300 пациенти с РА, разкриват тенденция за по-висок привиден 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 нивата на свободния адалимумаб (несвързания с анти-адалимумаб антитела, AAA) в серума 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 токсичност върху ембриофеталното/перинаталното развитие при дози 0,30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни/група), при което не са установени данни за увреждане на плода, дължащо 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

Адипинова киселина
Лимонена киселина монохидрат
Натриев хлорид
Манитол
Полисорбат 80
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
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

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

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

Nalimatoz предварително напълнената спринцовка/предварително напълнената писалка за еднократна употреба може да се съхранява при температура до максимум 25°C за период до 21 дни. Предварително напълнената спринцовка/предварително напълнената писалка трябва да бъде защитена от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 21-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Nalimatoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба

Nalimatoz се доставя в спринцовка за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I, с гумена глава на буталото и игла от неръждаема стомана с автоматичен предпазител на иглата с място за хващане, гумена капачка за иглата и пластмасово бутало, съдържаща 0,4 ml разтвор.

Опаковка от 2 предварително напълнени спринцовки в блистер

Nalimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба

Nalimatoz се доставя в спринцовка за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I, с гумена глава на буталото и игла от неръждаема стомана с автоматичен предпазител на иглата с място за хващане, гумена капачка за иглата и пластмасово бутало, съдържаща 0,8 ml разтвор.

Опаковки от 1 и 2 предварително напълнени спринцовки в блистер

Групова опаковка, съдържаща 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени спринцовки в блистер

Halimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка SensoReady за еднократна употреба

Halimatoz се доставя в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, монтирана в триъгълна писалка с прозрачно прозорче и етикет (писалка SensoReady). Спринцовката в писалката е направена от стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана, вътрешна гумена капачка на иглата и гумена глава на буталото, съдържаща 0,8 ml разтвор.

Опаковки от 1 и 2 предварително напълнени писалки

Групова опаковка, съдържаща 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени писалки

Не всички видови опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

Пълни инструкции за употреба са представени в листовката, в точка 7 „Указания за употреба“.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Halimatoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

EU/1/18/1288/007

Halimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

EU/1/18/1288/001

EU/1/18/1288/002

EU/1/18/1288/003

Halimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/18/1288/004

EU/1/18/1288/005

EU/1/18/1288/006

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

Дата на първо разрешаване: 28 юли 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Catalent Biologics
1300 S. Patterson Drive
Bloomington
Indiana
47403
СЪЕДИНЕНИ ЩАТИ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
АВСТРИЯ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
АВСТРИЯ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Напомнящите карти на пациента трябва да съдържат следните основни елементи:

- лечението с Halimatoz може да увеличи потенциалните рискове от:
 - инфекции, включително туберкулоза
 - рак
 - проблеми с нервната система
 - ваксинации

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Halimatoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: адипинова киселина, лимонена киселина монохидрат, натриев хлорид, манитол, полисорбат 80, хлороводородна киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

2 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

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 предварително напълнената спринцовка 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1288/007 2 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Halimatoz 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

Halimatoz 20 mg
инжекция
adalimumab

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SANDOZ a Novartis Division

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

s.c.
20 mg/0,4 ml

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Halimatoz 20 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Halimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: адипинова киселина, лимонена киселина монохидрат, натриев хлорид, манитол, полисорбат 80, хлороводородна киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

2 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща

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 предварително напълнената спринцовка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената кутия, за да се предпазят 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1288/001 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/18/1288/002 2 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Halimatoz 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Halimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: адипинова киселина, лимонена киселина монохидрат, натриев хлорид, манитол, полисорбат 80, хлороводородна киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

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 предварително напълнените спринцовки в картонената кутия, за да се предпазят 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1288/003 6 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Halimatoz 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Halimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: адипинова киселина, лимонена киселина монохидрат, натриев хлорид, манитол, полисорбат 80, хлороводородна киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

2 предварително напълнени спринцовки

Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

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 предварително напълнените спринцовки в картонената кутия, за да се предпазят 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1288/003 6 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

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

Halimatoz 40 mg

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

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Halimatoz 40 mg/0,8 ml инжекция
adalimumab

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SANDOZ a Novartis Division

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

s.c.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Halimatoz 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Halimatoz 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: адипинова киселина, лимонена киселина монохидрат, натриев хлорид, манитол, полисорбат 80, хлороводородна киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка (SensoryReady)

2 предварително напълнени писалки (SensoryReady)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

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 предварително напълнената писалка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената кутия, за да се предпазят 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1288/004 1 предварително напълнена писалка

EU/1/18/1288/005 2 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

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

Halimatoz 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Halimatoz 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: адипинова киселина, лимонена киселина монохидрат, натриев хлорид, манитол, полисорбат 80, хлороводородна киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени писалки (SensoReady)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

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 предварително напълнените писалки в картонената кутия, за да се предпазят 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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1288/006 б предварително напълнени спринцовки (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Halimatoz 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Halimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалimumаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалimumаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: адипинова киселина, лимонена киселина монохидрат, натриев хлорид, манитол, полисорбат 80, хлороводородна киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

2 предварително напълнени писалки (SensoReady)

Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение.
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се разклаща.

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 предварително напълнените писалки в картонената кутия, за да се предпазят 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1288/006 6 предварително напълнени писалки (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

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

Halimatoz 40 mg

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 ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Halimatoz 40 mg/0,8 ml инжекция
adalimumab
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Halimatoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимумаб (adalimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди детето Ви да започне да използва това лекарство, тъй като тя съдържа важна 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 запознати, преди детето Ви да започне да прилага Halimatoz и по време на лечението с Halimatoz. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си или у Вашето дете по време на лечението и 4 месеца след последната инжекция Halimatoz, поставена на Вашето дете.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на детето Ви. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като тези на детето Ви.
- Ако детето Ви получи 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 Halimatoz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди детето Ви да използва Halimatoz
3. Как да използвате Halimatoz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Halimatoz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Halimatoz и за какво се използва

Halimatoz съдържа активното вещество адалимумаб, лекарство, което действа на имунната (защитната) система на организма.

Halimatoz е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:

- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- артрит, свързан с ентезит
- псориазис с плаки при деца
- болест на Крон при деца
- неинфекциозен увеит при деца.

Активното вещество в Halimatoz, адалимумаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични цели в организма.

Специфичната цел на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Halimatoz блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания на ставите, които обикновено започват в детска възраст.

Halimatoz се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години и на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Първоначално на пациентите може да бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако те не действат достатъчно добре, на пациентите ще бъде предписан Halimatoz за лечение на техния полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или артрит, свързан с ентезит.

Псориазис с плаки при деца

Псориазисът с плаки е възпалително кожно заболяване, което предизвиква образуването 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.

Halimatoz се използва за лечение на тежък псориазис с плаки при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които прилаганите лекарства върху кожата и лечението с УВ светлина не са подействали много добре или не са подходящи.

Болест на Крон при деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Halimatoz се използва за лечение на умерена до тежка болест на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално на детето Ви може да бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не подействат достатъчно добре, на детето Ви ще бъде приложен Halimatoz за намаляване на признаците и симптомите на неговото заболяване.

Неинфекциозен увеит при деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Възпалението води до намаляване на зрението и/или наличие на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в зрителното поле). Halimatoz действа чрез намаляване на това възпаление.

Halimatoz се използва за лечение на деца, навършили 2 години, с хроничен неинфекциозен увеит с възпаление, засягащо предната част на окото.

Първоначално на детето Ви може да бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не подействат достатъчно добре, на детето Ви ще бъде приложен Halimatoz за намаляване на признаците и симптомите на неговото заболяване.

2. Какво трябва да се знаете, преди детето Ви да използва Halimatoz

Не използвайте Halimatoz

- ако детето Ви е алергично към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това

лекарство (изброени в точка б).

- ако детето Ви има тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта) или други опортюнистични инфекции (необичайни инфекции, свързани с отслабване на имунната система). Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми на инфекция, например треска, рани, отпадналост, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако детето Ви има умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви е имало или има сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Halimatoz.

Алергична реакция

- Ако детето Ви има алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Halimatoz и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекция

- Ако детето Ви има инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Halimatoz. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Halimatoz детето Ви може да се разболее по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функцията на белите дробове на детето Ви е нарушена. Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други необичайни причинители на инфекции и сепсис (отравяне на кръвта).
- В редки случаи тези инфекции може да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите при детето Ви. Вашият лекар може да препоръча временно спиране на употребата на Halimatoz.

Туберкулоза (ТБ)

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще изследва детето Ви за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Halimatoz. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза на детето Ви, и подходящ 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 детето Ви. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от туберкулоза или е било в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. 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, отпуснатост, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Кажете на Вашия лекар, ако детето Ви е живяло или пътувало в райони, където често се срещат инфекции от гъбички като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Кажете на Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Вирус на хепатит В

- Говорете с Вашия лекар, ако детето Ви е носител на вируса на хепатит В (HBV), ако има активна HBV инфекция или считате, че е изложено на риск от заразяване с HBV. Вашият лекар трябва да изследва детето Ви за вируса на хепатит В (HBV). Адалимумаб може повторно да активира инфекцията от HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако детето Ви приема други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на инфекцията с HBV може да бъде животозастрашаващо.

Операция или проблеми със зъбите

- Ако на детето Ви предстои операция или дентални процедури, моля, кажете на Вашия лекар, че детето Ви прилага Halimatoz. Вашият лекар може да препоръча временно да спре употребата на Halimatoz.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако детето Ви има или развие демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга защитната обвивка на нервите, като мултипла склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получава или да продължи да получава Halimatoz. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се дават по време на лечението с Halimatoz, за да не предизвикат случайно инфекция. Посъветвайте се с Вашия лекар преди приложението на каквито и да било ваксини на детето Ви. Препоръчва се, ако има възможност, децата да приключат с всички имунизации съгласно настоящия имунизационен календар за тяхната възраст преди започване на лечението с Halimatoz.

Ако дъщеря Ви е приемала Halimatoz, докато е била бременна, бебето ѝ може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция до пет месеца след последната доза, която е получила по време на бременността. Важно е да информирате лекаря на бебето на дъщеря Ви и другите медицински специалисти, че тя е лекувана с Halimatoz по време на бременността си, така че да могат да решат кога на бебето ѝ трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да кажете на Вашия лекар, ако детето Ви е имало или има тежко сърдечно заболяване. Ако Вашето дете има лека сърдечна недостатъчност и се лекува с Halimatoz, състоянието му във връзка със сърдечната недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Ако детето Ви развие нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Висока температура, кръвонасядания (синини), кръвотечение или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които се борят с инфекциите или да помагат за спирането на кървенето. Ако детето Ви вдигне температура, която не спада, много лесно получава синини или кървене или изглежда много бледо, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Рак

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи адалимумаб или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма продължителност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом и левкемия (видове рак, които засягат кръвните клетки и костния мозък). Ако детето Ви прилага Halimatoz, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарството азатиоприн или меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако детето Ви приема азатиоприн или меркаптопурин заедно с Halimatoz.
- Наблюдавани са много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи адалимумаб. Ако по време на или след лечението се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите белези или зони на поражения променят своя външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест, лекувани с друг блокер на TNF- α , са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако детето Ви страда от ХОББ или е заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF- α блокер е подходящо.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Halimatoz може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Не прилагайте Halimatoz при деца с подтартикуларен ювенилен артрит на възраст под 2 години.
- Не прилагайте Halimatoz при деца с псориазис с плаки при деца или улцерозен колит при деца, ако са на възраст под 4 години.
- Не прилагайте Halimatoz при деца с болест на Крон при деца, ако са на възраст под 6 години.
- Не използвайте предварително напълнена спринцовка от 40 mg, ако са препоръчани дози под 40 mg.

Други лекарства и Halimatoz

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако детето Ви приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

Halimatoz може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), кортикостероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Детето Ви не трябва да прилага Halimatoz с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозна инфекция. Комбинацията от адалимумаб, както и други антагонисти на TNF- α и анакинра или абатацепт не се препоръчва на базата на възможно 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

- Дъщеря Ви трябва да обмисли употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължи да ги използва в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Halimatoz.
- Ако дъщеря Ви е бременна, мисли, че може да е бременна или планира да има бебе, посъветвайте се с нейния лекар относно прилагането на това лекарство.
- Halimatoz 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.
- Halimatoz може да се използва по време на кърмене.
- Ако дъщеря Ви е получавала Halimatoz по време на бременността си, бебето има по-голям риск да развие инфекция.
- Важно е да уведомите лекаря на нейното бебе и другите медицински специалисти относно това, че е прилагала Halimatoz по време на бременността, преди бебето да е ваксинирано (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

Halimatoz повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Halimatoz може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Halimatoz съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 0,4 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Halimatoz

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Halimatoz се предлага за пациентите като писалка от 40 mg и предварително напълнени спринцовки от 20 mg и 40 mg за приложение на пълна доза от 20 mg или 40 mg.

| Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит | | |
|---|--|----------------|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | 40 mg през седмица | Неприложимо |
| Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 10 kg до по-малко от 30 kg | 20 mg през седмица | Неприложимо |

| Артрит, свързан с ентезит | | |
|---|--|----------------|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | 40 mg през седмица | Неприложимо |
| Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg | 20 mg през седмица | Неприложимо |

| Псориазис с плаки при деца | | |
|---|--|----------------|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Деца и юноши от 4- до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | Начална доза от 40 mg, последвана от доза от 40 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица. | Неприложимо |
| Деца и юноши от 4- до 17-годишна възраст с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg | Начална доза от 20 mg, последвана от доза от 20 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица. | Неприложимо |

| Болест на Крон при деца | | |
|---|---|--|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Деца и юноши от 6- до 17-годишна възраст с тегло 40 kg или повече | <p>Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно.</p> <p>Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.</p> <p>След това обичайната доза е 40 mg през седмица.</p> | Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на детето Ви може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. |
| Деца и юноши от 6- до 17-годишна възраст с тегло, по-малко от 40 kg | <p>Начална доза от 40 mg, последвана от доза от 20 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно.</p> <p>Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg две седмици по-късно.</p> <p>След това обичайната доза е 20 mg през седмица.</p> | Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на детето Ви може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица. |

| Неинфекциозен увеит при деца | | |
|--|--|---|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | 40 mg през седмица с метотрексат | Вашият лекар може също да предпише начална доза от 80 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза. |
| Деца, юноши и възрастни от | 20 mg през седмица с | Вашият лекар може също да |

| | | |
|--|-------------|---|
| 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | метотрексат | предпише начална доза от 40 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза. |
|--|-------------|---|

Начин на приложение и път на въвеждане

Halimatoz се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции за инжектиране на Halimatoz са представени в точка 7 „Указания за употреба”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Halimatoz

Ако по невнимание сте инжектирали Halimatoz по-често, отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар или фармацевт и обяснете, че детето Ви е използвало повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Halimatoz

Ако сте пропуснали да поставите инжекция на детето си, трябва да инжектирате следващата доза Halimatoz веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на детето Ви на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали инжекция.

Ако сте спрели употребата на Halimatoz

Решението да спрете да използвате Halimatoz трябва да бъде обсъдено с лекаря на детето Ви. При спиране на лечението симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции може да се появят до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Halimatoz.

Потърсете спешно медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:

- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката;

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите някои от следните признаци:

- признаци и симптоми на инфекция като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора или кашлица;
- оплаквания от неврологични проблеми, като: мравучкане, изтръпване, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- признаци за рак на кожата, като: подутина или открита, незарастваща рана;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като повишена температура,

която не спада, поява на синини, кървене, бледност.

Представените по-долу нежелани реакции са били наблюдавани с адалимумаб.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите.

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;
- безсъние;
- сетивни нарушения, като мравучкане, боцкане, изтръпване;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервно коренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (световъртеж);
- ускорено сърцебиене;
- високо кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (кръвонасядане – твърда подутина от съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- синдром на Съогрен (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 (събиране на течност в тялото, която причинява подуване на засегнатите тъкани);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- необичайни инфекции (включително туберкулоза и други инфекции), възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания;
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак, включително рак засягащ лимфната система (лимфом) и меланом (вид рак на кожата);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като заболяване, наричано саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- треперене;
- невропатия (увреждане на нерви);
- мозъчен удар;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- усещане за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробна емболия (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето (подуване);
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- затлъстяване на черния дроб (отлагане на мазнини в чернодробните клетки);
- нощно изпотяване;
- белези;
- необичайно разрушаване на мускулите;
- системен лупус еритематодес (нарушение на имунната система, включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- чести събуждания;
- импотентност;

- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре – заболяване, което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране на изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (сраствания в белите дробове);
- перфорация на червата (пробив в чревната стена);
- хепатит (възпаление на черния дроб);
- повторно активиране на инфекция с хепатит В;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (животозастрашаващо заболяване с трипоподобни симптоми и обрив с мехури);
- оток (подуване) на лицето, свързан с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често водещо до смърт)
- 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 заболяване, наречено дерматомиозит (проявява се като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)

Някои нежелани реакции, наблюдавани с адалимумаб, може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на изследвания на кръвта:

Те включват:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- нисък брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- висок брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- отклонения 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)

- повишени стойности на билирубин (изследване на чернодробните показатели в кръвта)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако детето Ви получи някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Halimatoz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да не се разклаща.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Halimatoz може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за максимален период от 21 дни – трябва да сте сигурни, че продуктът е защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка трябва да се използва в рамките на **21 дни или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника. Трябва да запишете датата, когато Вашата предварително напълнена спринцовка 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 фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Halimatoz

- Активно вещество: адалимумаб. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg адалимумаб в 0,4 ml разтвор.
- Други съставки: адипинова киселина, лимонена киселина монохидрат, натриев хлорид, манитол, полисорбат 80, хлороводородна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Halimatoz и какво съдържа опаковката

Halimatoz 20 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка за употреба при деца се предлага като 0,4 ml бистър до леко опалесциращ, безцветен до слабо жълтеникав разтвор.

Halimatoz се доставя в спринцовка за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана, с автоматичен предпазител на иглата с място за хващане, гумена капачка за иглата и пластмасово бутало, съдържаща 0,4 ml разтвор.

Картонената кутия съдържа 2 предварително напълнени спринцовки Halimatoz.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.
Halimatoz може да се предлага и като предварително напълнена писалка (SensoReady).

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Производител

Sandoz GmbH Schaftenu
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgie/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/saTél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 892 006

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 010 6133 400

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

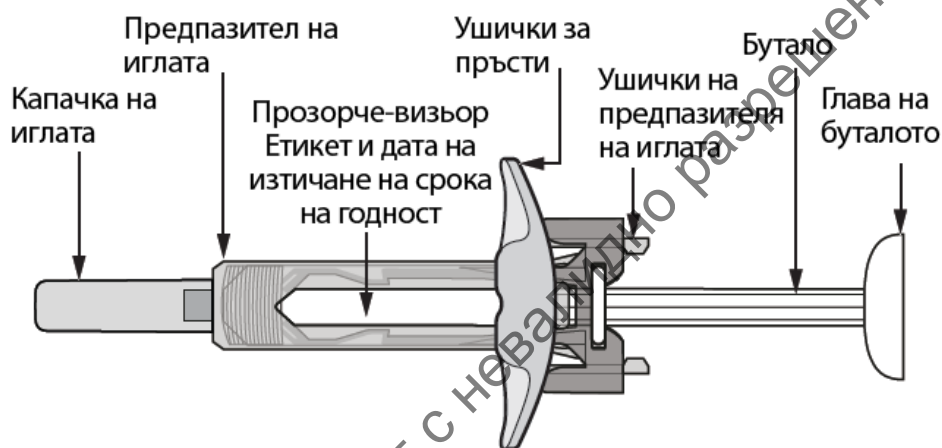
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Указания за употреба

За да се избегне евентуална инфекция и за да се гарантира, че ще използвате правилно лекарството, важно е да спазвате следните указания.

Трябва да сте сигурни, че сте прочели, разбрали и спазвате тези указания за употреба, преди да инжектирате Halimatoz. Вашият медицински специалист ще Ви покаже как да подготвите и да инжектирате Halimatoz правилно, като използвате предварително напълнена спринцовка, преди да я използвате за пръв път. Ако имате въпроси, говорете с Вашия медицински специалист.

Вашата предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба Halimatoz с предпазител на иглата и допълнително място за хващане



Фигура А: Предварително напълнена спринцовка Halimatoz с предпазител за иглата и допълнително място за хващане

Много важно е **Вие** да:

- **не отваряте** картонената кутия, докато не сте готови за използване на спринцовката;
- **не използвате** спринцовката, ако запечатването на блистера е с нарушена цялост, тъй като употребата може да не е безопасна за Вас;
- **не оставяте никога** спринцовката без наблюдение, където други хора може да имат достъп;
- **не разклащате** спринцовката;
- знаете, че ако изпуснете спринцовката си, **не трябва да я използвате**, ако изглежда повредена, или ако сте я изпуснали със свалена капачка за иглата;
- **не сваляте** капачката на иглата до момента на поставяне на инжекцията;
- внимавайте да **не докоснете** мястото за хващане на предпазителя на иглата преди употреба. Докосването му може да причини преждевременно активиране на предпазителя. **Не премахвайте** мястото за хващане преди инжектиране.
- инжектирате Halimatoz 15–30 минути след изваждането от хладилника за намаляване на дискомфорта при инжектиране;

- изхвърляте използваната спринцовка веднага след употреба. **Не използвайте повторно спринцовки.** Вижте „4. Изхвърляне на използвани спринцовки“ в края на указанията за употреба.

Как да съхранявате Halimatoz?

- Съхранявайте външната картонена кутия със спринцовки в хладилник (от 2°C до 8°C).
- Когато Ви е необходима (например, ако ще пътувате), Halimatoz може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период 21 дни – уверете се, че е предпазена от светлина. След изваждане от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка трябва да се използва в срок до 21 дни или да се изхвърли, дори и по-късно е била върната обратно в хладилника. Трябва да си запишете датата, на която Вашата предварително напълнена спринцовка е извадена за пръв път от хладилника, както и датата, след която трябва да се изхвърли.
- За да предпазите от светлина спринцовките, съхранявайте ги в оригиналната картонена кутия до момента, в който сте готови да ги използвате.
- Не съхранявайте спринцовките при екстремна топлина или студ.
- Не замразявайте спринцовките.

Съхранявайте Halimatoz и всички лекарства на недостъпно за деца място.

Какво Ви е необходимо за Вашата инжекция?

Поставете следните предмети на чиста и гладка повърхност.

В картонената Ви кутия се включва(т):

- Halimatoz предварително напълнена(и) спринцовка(и) (вижте *Фигура А*). Всяка спринцовка съдържа 20 mg/0,4 ml Halimatoz.

В картонената кутия не се включват (вижте *Фигура В*):

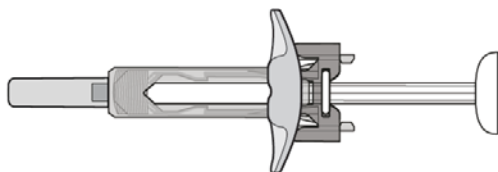
- кърпичка, напоена със спирт
- памучен тампон или марля
- контейнер за остри отпадъци



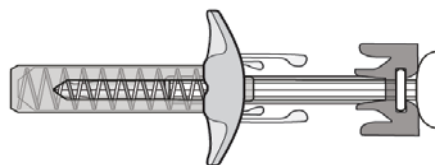
Фигура В: предмети, които не се включват в кутията

Вижте „4. Изхвърляне на използвани спринцовки“ в края на указанията за употреба.

Преди Вашата инжекция



Фигура С: предпазителят на иглата не е активиран – спринцовката е готова за употреба



Фигура D: предпазителят на иглата е активиран – не използвайте

- В тази конфигурация предпазителят на иглата **НЕ Е АКТИВИРАН**.
- Спринцовката е готова за употреба (вижте *Фигура С*).
- В тази конфигурация предпазителя на иглата е **АКТИВИРАН**.
- **НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ** спринцовката (вижте *Фигура D*).

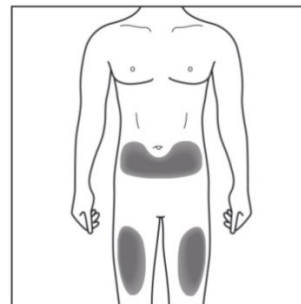
Подготовка на спринцовката

- С цел намаляване на дискомфорта при инжектиране вземете блистера, който съдържа спринцовката, и го извадете от хладилника, като го оставите неотворен на работната си повърхност за около 15 до 30 минути, за да достигне стайна температура.
- Извадете спринцовката от блистера.
- Погледнете през прозорчето-визьор. Разтворът трябва да бъде безцветен до леко жълтеникав, а също и бистър до леко опалесциращ. Не го използвайте, ако видите, че има твърди частици и/или промяна на цвета. Ако имате някакви опасения относно вида на разтвора, свържете се с Вашия фармацевт за съдействие.
- Не използвайте спринцовката, ако е счупена или ако предпазителят на иглата е активиран. Върнете спринцовката и опаковката, в която сте я получили, в аптеката.
- Погледнете датата на изтичане на срока на годност (EXP) на Вашата спринцовка. Не използвайте спринцовката, ако срокът на годност е изтекъл.

Свържете се с Вашия фармацевт, ако спринцовката не издържи някои от описаните по-горе проверки.

1. Избор на място за инжектиране:

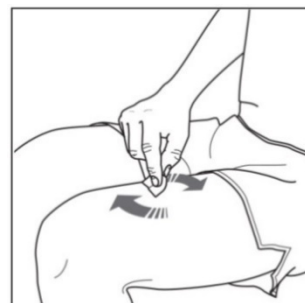
- Препоръчаното място за инжектиране е предната част на бедрото. Може да използвате долната част на корема, но не и зоната на 5 cm около пъпа (вижте *Фигура E*).
- Винаги избирайте различни места, когато си поставяте инжекция.
- Не инжектирайте в зони, където кожата е болезнена, със синини, зачервена, с люспи или е твърда. Избягвайте зони с белези или стрии. Ако имате псориазис, НЕ трябва да инжектирате директно в зоните с псориазисни плаки.



Фигура E: Избор на място за инжектиране

2. Почистяване на мястото за инжектиране:

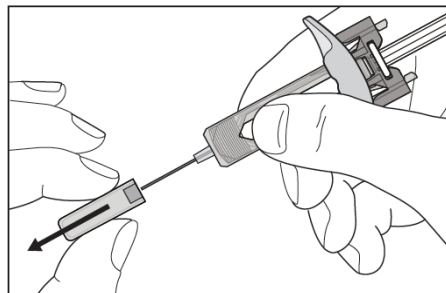
- Измийте грижливо ръцете си със сапун и вода.
- С кръгови движения почистете мястото за инжектиране с жърпичка, напоена със спирт. Оставете го да изсъхне, преди да инжектирате (вижте *Фигура F*).
- Не докосвайте почистената зона преди инжекцията.



Фигура F: Почистете мястото за инжектиране

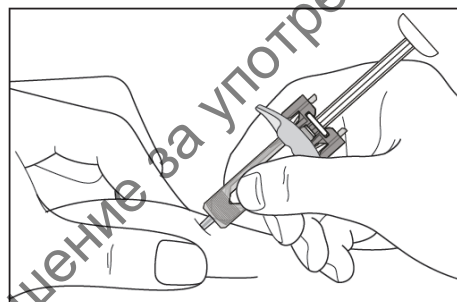
3. Поставяне на инжекцията:

- Внимателно издърпайте капачката на иглата без да я огъвате, за да я свалите от спринцовката (вижте *Фигура G*).
- Изхвърлете капачката на иглата.
- Възможно е да забележите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.



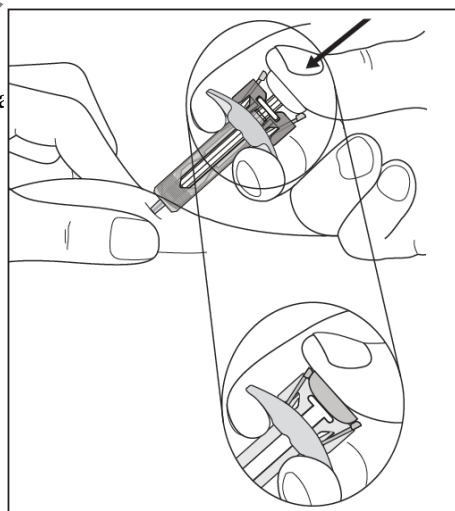
Фигура G: Свалете капачката на иглата

- Внимателно захванете кожна гънка на мястото на инжектиране (вижте *Фигура H*).
- Въведете иглата в кожата си, както е показано.
- Натиснете иглата докрай, за да се гарантира, че лекарството ще бъде цялостно въведено



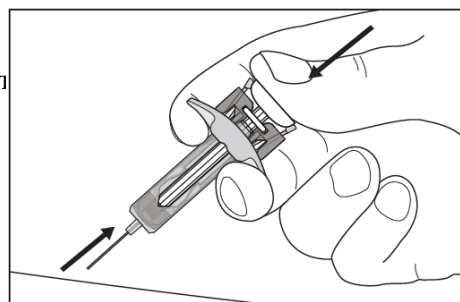
Фигура H: Въведете иглата

- Задръжте спринцовката, както е показано (вижте *Фигура I*).
- Бавно натиснете буталото докрай така, че главата на буталото да бъде изцяло между мястото за хващане на предпазителя на иглата.
- Дръжте буталото натиснато докрай, като едновременно с това държите и спринцовката неподвижно на мястото ѝ за 5 секунди.



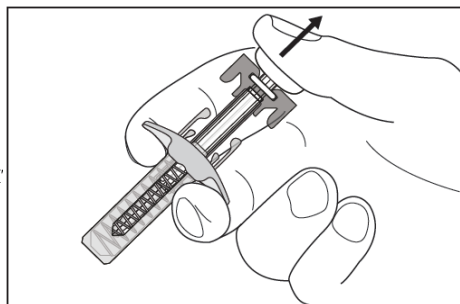
Фигура I: Задръжте спринцовката

- **Като държите буталото натиснато докрай, внимателно извадете иглата от мястото на инжектиране без да огъвате и отпуснете кожата (вижте *Фигура J*).**



Фигура J: Извадете иглата без да огъвате

- Бавно отпуснете буталото, за да може предпазителят на иглата автоматично да покрие оголената игла (вижте *Фигура К*).
- Възможно е да има малко кръв на мястото на инжектиране. Може да притиснете памучен тампон или марля към мястото на инжектиране и да задържи 10 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако има нужда.



Фигура К: Бавно отпуснете буталото

4. Изхвърляне на използваните спринцовки:

- Изхвърлете използваната спринцовка в контейнера за остри отпадъци (добре затварящ се, устойчив на прободане съд). За Вашата и общата безопасност и здраве, иглите и използваните спринцовки не трябва никога да се използват повторно.
- Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, които са запознати с Halimatoz.

Листовка: информация за пациента

Halimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимумаб (adalimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също напомняща карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознати, преди да започнете да прилагате Halimatoz и по време на лечението с Halimatoz. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си по време на лечението и 4 месеца след последната инжекция Halimatoz, поставена на Вас (на Вашето дете).
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Halimatoz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Halimatoz
3. Как да използвате Halimatoz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Halimatoz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Halimatoz и за какво се използва

Halimatoz съдържа активното вещество адалимумаб, лекарство, което действа на имунната (защитната) система на организма.

Halimatoz е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:

- ревматоиден артрит
- подартрикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- артрит, свързан с ентезит
- анкилозиращ спондилит
- аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- псориаатичен артрит
- псориазис
- гноен хидраденит
- болест на Крон
- улцерозен колит и
- неинфекциозен увеит

Активното вещество в Halimatoz, адалимумаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични цели в организма.

Специфичната цел на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Halimatoz блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Halimatoz 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 тези лекарства не действат достатъчно добре при Вас, ще Ви бъде предписан Halimatoz за лечение на ревматоидния артрит.

Halimatoz се използва и за лечение на тежко изразен, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Halimatoz може да забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Обикновено, Halimatoz се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Halimatoz може да се прилага самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания на ставите, които обикновено започват в детска възраст.

Halimatoz се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години и на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Първоначално на пациентите може да бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако те не действат достатъчно добре, на пациентите ще бъде предписан Halimatoz за лечение на техния полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или 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.

Halimatoz се използва при възрастни за лечението на тези състояния. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде предписан Halimatoz.

Псориазис с плаки при възрастни и деца

Псориазисът с плаки е възпалително кожно заболяване, което предизвиква образуването 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.

Halimatoz се използва за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни. Halimatoz се използва също и за лечение на тежък псориазис с плаки при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които прилаганите лекарства върху кожата и лечението с УВ светлина не са действали много добре или не са подходящи.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

Halimatoz се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Halimatoz може да забави структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е продължително и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Halimatoz се използва за лечение на гноен хидраденит при възрастни и юноши над 12-годишна възраст. Halimatoz може да намали броя на Вашите възли и абсцеси и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде предписан Halimatoz.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Halimatoz 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 прилаган Halimatoz за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Halimatoz се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако те не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест ще Ви бъде предписан Halimatoz.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Възпалението води до намаляване на зрението и/или наличие на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в зрителното поле). Halimatoz действа чрез намаляване на това възпаление.

Halimatoz се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Halimatoz

Не използвайте Halimatoz

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта), или други опортюнистични инфекции (обичайни инфекции, свързани с отслабване на имунната система) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, отпадналост, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако имате умерена до 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 Halimatoz.

Алергична реакция

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Halimatoz и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекция

- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Halimatoz. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Halimatoz можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функцията на белите Ви дробове е нарушена. Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други необичайни причинители на инфекции и сепсис (отравяне на кръвта).
- В редки случаи, тези инфекции може да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно спиране на употребата на Halimatoz.

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 Halimatoz. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящ скрининг (например рентгенова снимка на гърдния 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 тесен контакт с някой болен 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, отпуснатост, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Кажете на Вашия лекар, ако сте живели или пътувате в райони, където често се срещат инфекции от гъбички като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Кажете на Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Вирус на хепатит В

- Говорете с Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV. Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). Адалимумаб може повторно да активира инфекцията от HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на инфекцията с 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 Halimatoz. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с Halimatoz. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Операция или проблеми със зъбите

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, кажете на Вашия лекар, че прилагате Halimatoz. Вашият лекар може да препоръча временно да спре употребата на Halimatoz.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга защитната обвивка на нервите, като мултипленна склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Halimatoz. 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.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се дават по време на лечението с Halimatoz, за да не предизвикат случайно инфекция. Посъветвайте се с Вашия лекар преди приложението на каквито и да било ваксини. Препоръчва се, ако има възможност децата да приключат с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар за тяхната възраст, преди започване на лечението с Halimatoz. Ако сте приемали Halimatoz, 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 лекарят и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Halimatoz по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате тежко сърдечно заболяване. Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Halimatoz, състоянието Ви във връзка със сърдечната 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.

Висока температура, кръвонасядания (синини), кръвотечение или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които се борят с инфекциите или да помагат за спирането на кървенето. Ако вдигнете температура, която не спада, много лесно получавате синини или кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Рак

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагачи адалимумаб или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма продължителност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом и левкемия (видове рак, които засягат кръвните клетки и костния мозък). Ако прилагате Halimatoz, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарството азатиоприн или меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или меркаптопурин заедно с Halimatoz.
- Наблюдавани са много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагачи адалимумаб. Ако по време на или след лечението се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите белези или зони на поражения променят своя външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест, лекувани с друг блокер на TNF- α , са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF- α блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Halimatoz може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Не прилагайте Halimatoz при деца с полиартикуларен ювенилен артрит на възраст под 2 години.
- Не прилагайте Halimatoz при деца с псориазис с плаки при деца или улцерозен колит при деца, ако са на възраст под 4 години.
- Не прилагайте Halimatoz при деца с болест на Крон при деца, ако са на възраст под 6 години.
- Не използвайте предварително напълнена спринцовка от 40 mg, ако са препоръчани дози под 40 mg.

Други лекарства и Halimatoz

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Halimatoz може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), кортикостероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Halimatoz не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозна инфекция. Комбинацията от адалимумаб, както и други антагонисти на TNF- α и анакинра или абатацепт не се препоръчва на базата на възможно 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 обмислите употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите да ги използвате в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Halimatoz.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Halimatoz 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.
- Halimatoz може да се използва по време на кърмене.
- Ако сте получавали Halimatoz по време на бременността си, Вашето бебе има по-голям риск да развие инфекция.
- Важно е да уведомите лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти относно това, че сте си прилагали Halimatoz по време на бременността, преди бебето да е ваксинирано (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

Halimatoz повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Halimatoz може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Halimatoz съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 0,8 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Halimatoz

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Halimatoz се предлага за пациентите като писалка от 40 mg и предварително напълнени спринцовки от 20 mg и 40 mg за приложение на пълна доза от 20 mg или 40 mg.

| Ревматоиден артрит, псориаичен артрит, анкилозираш спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозираш спондилит | | |
|--|--|---|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Възрастни | 40 mg през седмица като единична доза | <p>При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Halimatoz. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Halimatoz може да се прилага и самостоятелно.</p> <p>Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Halimatoz, Вашият лекар може да реши да прилагате 40 mg Halimatoz всяка седмица или 80 mg през седмица.</p> |

| Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит | | |
|---|--|----------------|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | 40 mg през седмица | Неприложимо |
| Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 10 kg до по-малко от 30 kg | 20 mg през седмица | Неприложимо |

| Артрит, свързан с ентезит | | |
|---|--|----------------|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | 40 mg през седмица | Неприложимо |
| Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg | 20 mg през седмица | Неприложимо |

| Псориазис | | |
|--------------------------------|--|--|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Възрастни | Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица след началната доза. | Трябва да продължите да инжектирате Halimatoz толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. |

| Псориазис с плаки при деца | | |
|---|--|----------------|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Деца и юноши от 4- до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | Начална доза от 40 mg, последвана от доза от 40 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица. | Неприложимо |
| Деца и юноши от 4- до 17-годишна възраст с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg | Начална доза от 20 mg, последвана от доза от 20 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица. | Неприложимо |

| Гноен хидраденит | | |
|---|---|--|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Възрастни | <p>Начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.</p> <p>След още две седмици продължете с дозировка от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.</p> | <p>Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.</p> |
| Юноши от 12- до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | <p>Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица по-късно.</p> | <p>Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.</p> <p>Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.</p> |

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

| Болест на Крон | | |
|--------------------------------|---|--|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Възрастни | <p>Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно.</p> <p>Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.</p> <p>След това обичайната доза е 40 mg през седмица.</p> | Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. |

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

| Болест на Крон при деца | | |
|---|---|--|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Деца и юноши от 6- до 17-годишна възраст с тегло 40 kg или повече | <p>Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно.</p> <p>Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.</p> <p>След това обичайната доза е 40 mg през седмица.</p> | Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на детето Ви може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. |
| Деца и юноши от 6- до 17-годишна възраст с тегло, по-малко от 40 kg | <p>Начална доза от 40 mg, последвана от доза от 20 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно.</p> <p>Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg две седмици по-късно.</p> <p>След това обичайната доза е 20 mg през седмица.</p> | Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на детето Ви може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица. |

| Улцерозен колит | | |
|--------------------------------|---|--|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Възрастни | Начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като 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 дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. |

| Неинфекциозен увеит | | |
|---|---|---|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Възрастни | Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица след началната доза. | При неинфекциозен увеит приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Halimatoz. Halimatoz може да се дава и самостоятелно. Трябва да продължите да инжектирате Halimatoz толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. |
| Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | 40 mg през седмица с метотрексат | Вашият лекар може също да предпише начална доза от 80 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза. |
| Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | 20 mg през седмица с метотрексат | Вашият лекар може също да предпише начална доза от 80 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза. |
| Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло, по-малко от 30 kg | 20 mg през седмица с метотрексат | Вашият лекар може също да предпише начална доза от 40 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза. |

Начин на приложение и път на въвеждане

Halimatoz се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции за инжектиране на Halimatoz са представени в точка 7 „Указания за употреба”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Halimatoz

Ако по невнимание сте инжектирали Halimatoz по-често, отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар или фармацевт и обяснете, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Halimatoz

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Halimatoz веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали инжекция.

Ако сте спрели употребата на Halimatoz

Решението да спрете да използвате Halimatoz 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, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции може да се появят до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Halimatoz.

Потърсете спешно медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:

- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката;

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите някои от следните признаци:

- признаци и симптоми на инфекция като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора или кашлица;
- оплаквания от неврологични проблеми, като: мравучкане, изтръпване, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- признаци за рак на кожата, като: подутина или открита незарастваща рана;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като повишена температура, която не спада, поява на синини, кръвене, бледност.

Представените по-долу нежелани реакции са били наблюдавани с адалимумаб.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);

- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите.

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;
- безсъние;
- сетивни нарушения като мравучкане, боцкане, изтръпване;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервнокоренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (световъртеж);
- ускорено сърцебиене;
- високо кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (кръвонасядане – твърда подутина от съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- синдром на Съогрен (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 (събиране на течност в тялото, която причинява подуване на засегнатите тъкани);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- необичайни инфекции (включително туберкулоза и други инфекции), възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания;
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак, включително рак засягащ лимфната система (лимфом) и меланом (вид рак на кожата);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като заболяване, наричано саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- треперене;
- невропатия (увреждане на нерви);
- мозъчен удар;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- усещане за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробна емболия (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето (подуване);
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- затлъстяване на черния дроб (отлагане на мазнини в чернодробните клетки);
- нощно изпотяване;
- белези;
- необичайно разрушаване на мускулите;
- системен лупус еритематодес (нарушение на имунната система, включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- чести събуждания;
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции;
- множествена склероза;

- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре – заболяване, което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране на изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (сраствания в белите дробове);
- перфорация на червата (пробив в чревната стена);
- хепатит (възпаление на черния дроб);
- повторно активиране на инфекция хепатит В;
-
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (животозастрашаващо заболяване с грипоподобни симптоми и обрив с мехури);
- оток (подуване) на лицето, свързан с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често водещо до смърт)
- 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 заболяване, наречено дерматомиозит (проявява се като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)

Някои нежелани реакции, наблюдавани с адалимумаб може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на изследвания на кръвта:

Те включват:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- нисък брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Често (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- висок брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- отклонения 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)

- повишени стойности на билирубин (изследване на чернодробните показатели в кръвта)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Halimatoz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да не се разклаща.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Halimatoz може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за максимален период от 21 дни – трябва да сте сигурни, че продуктът е защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка трябва да се използва в рамките на **21 дни или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника. Трябва да запишете датата, когато Вашата предварително напълнена спринцовка 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 фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Halimatoz

- Активно вещество: адалимумаб. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 40 mg адалимумаб в 0,8 ml разтвор.
- Други съставки: адипинова киселина, лимонена киселина монохидрат, натриев хлорид, манитол, полисорбат 80, хлороводородна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Halimatoz и какво съдържа опаковката

Halimatoz 40 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка се предлага като 0,8 ml бистър, леко опалесциращ, безцветен до слабо жълтеникав разтвор.

Halimatoz се доставя в спринцовка за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана, с автоматичен предпазител на иглата с място за хващане, гумена капачка за иглата и пластмасово бутало, съдържаща 0,8 ml разтвор.

Картонените кутии съдържат 1 и 2 предварително напълнени спринцовки Halimatoz. Груповите опаковки съдържат 6 (3 пакета по 2) предварително напълнени спринцовки Halimatoz.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

Halimatoz може да се предлага и като предварително напълнена писалка (SensoReady).

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Производител

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvija
Tel: +371 67 892 006

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz AS
Puh/Tel: +358 010 6133 400

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

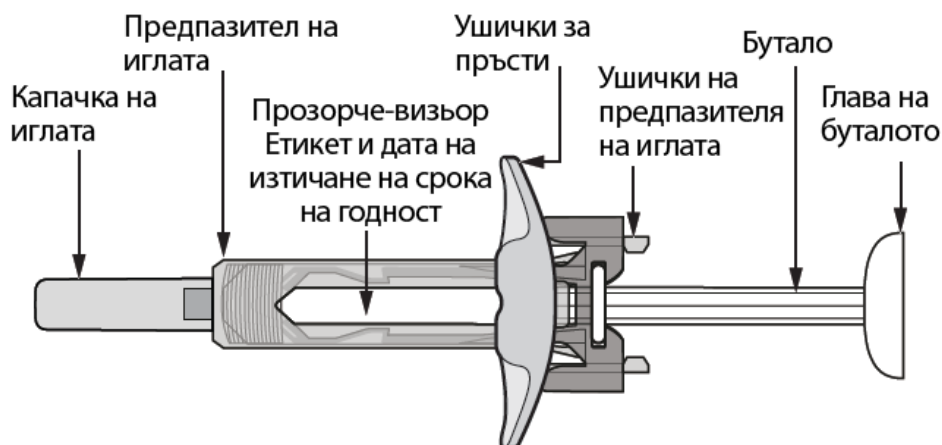
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Указания за употреба

За да се избегне евентуална инфекция и за да се гарантира, че ще използвате правилно лекарството, важно е да спазвате следните указания.

Трябва да сте сигурни, че сте прочели, разбрали и спазвате тези указания за употреба, преди да инжектирате Halimatoz. Вашият медицински специалист ще Ви покаже как да подготвите и да инжектирате Halimatoz правилно, като използвате предварително напълнена спринцовка, преди да я използвате за пръв път. Ако имате въпроси, говорете с Вашия медицински специалист.

Вашата предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба Halimatoz с предпазител на иглата и допълнително място за хващане



Фигура А: Предварително напълнена спринцовка Halimatoz с предпазител за иглата и допълнително място за хващане

Много важно е Вие да:

- **не отваряте** картонената кутия, докато не сте готови за използване на спринцовката;
- **не използвате** спринцовката, ако запечатването на блистера е с нарушена цялост, тъй като употребата може да не е безопасна за Вас;
- **не оставяте никога** спринцовката без наблюдение, където други хора може да имат достъп;
- **не разклащате** спринцовката;
- знаете, че ако изпуснете спринцовката си, **не трябва да я използвате**, ако изглежда повредена, или ако сте я изпуснали със свалена капачка за иглата;
- **не сваляте** капачката на иглата до момента на поставяне на инжекцията;
- внимавате **да не докоснете** мястото за хващане на предпазителя на иглата преди употреба. Докосването му може да причини преждевременно активиране на предпазителя. **Не премахвайте** мястото за хващане преди инжектиране.
- инжектирате Halimatoz 15–30 минути след изваждането от хладилника за намаляване на дискомфорта при инжектиране;
- изхвърляте използваната спринцовка веднага след употреба. **Не използвайте повторно спринцовки.** Вижте „4. Изхвърляне на използвани спринцовки“ в края на указанията за употреба.

Как да съхранявате Halimatoz?

- Съхранявайте външната картонена кутия със спринцовки в хладилник (от 2°C до 8°C).
- Когато Ви е необходима (например, ако ще пътувате), Halimatoz може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период 21 дни – уверете се, че е предпазена от светлина. След изваждане от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка трябва **да се използва в срок до 21 дни или да се изхвърли**, дори и по-късно да е била върната обратно в хладилника. Трябва да си запишете датата, на която Вашата предварително напълнена спринцовка е извадена за пръв път от хладилника, както и датата, след която трябва да се изхвърли.
- За да предпазите от светлина спринцовките, съхранявайте ги в оригиналната картонена кутия до момента, в който сте готови да ги използвате.
- Не съхранявайте спринцовките при екстремна топлина или студ.
- Не замразявайте спринцовките.

Съхранявайте Halimatoz и всички лекарства на недостъпно за деца място.

Какво Ви е необходимо за Вашата инжекция?

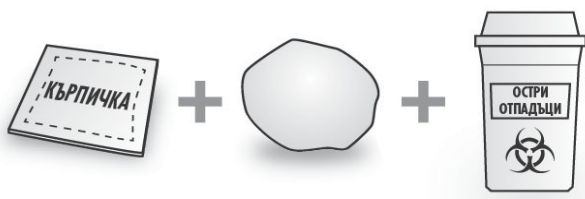
Поставете следните предмети на чиста и гладка повърхност.

В картонената Ви кутия се включва(т):

- Halimatoz предварително напълнена(и) спринцовка(и) (вижте *Фигура А*). Всяка спринцовка съдържа 40 mg/0,8 ml Halimatoz.

В картонената кутия не се включват (вижте *Фигура В*):

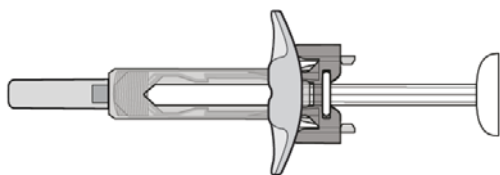
- кърпичка, напоена със спирт
- памучен тампон или марля
- контейнер за остри отпадъци



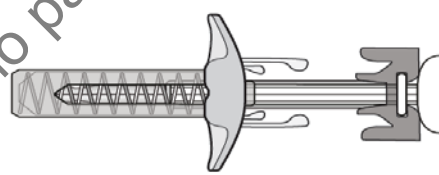
Фигура В: предмети, които не се включват в кутията

Вижте „4. Изхвърляне на използвани спринцовки“ в края на указанията за употреба.

Преди Вашата инжекция



Фигура С: предпазителят на иглата не е активиран – спринцовката е готова за употреба



Фигура D: предпазителят на иглата е активиран – не използвайте

- В тази конфигурация предпазителят на иглата **НЕ Е АКТИВИРАН**.
- Спринцовката е готова за употреба (вижте *Фигура С*).

- В тази конфигурация предпазителя на иглата е **АКТИВИРАН**.
- **НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ** спринцовката (вижте *Фигура D*).

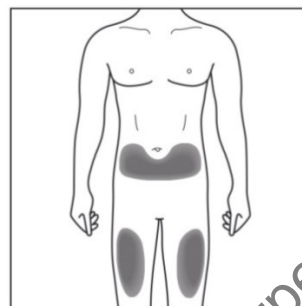
Подготовка на спринцовката

- С цел намаляване на дискомфорта при инжектиране вземете блистера, който съдържа спринцовката, и го извадете от хладилника, като го оставите неотворен на работната си повърхност за около 15 до 30 минути, за да достигне стайна температура.
- Извадете спринцовката от блистера.
- Погледнете през прозорчето-визьор. Разтворът трябва да бъде безцветен до леко жълтеникав, а също и бистър до леко опалесциращ. Не го използвайте, ако видите, че има твърди частици и/или промяна на цвета. Ако имате някакви опасения относно вида на разтвора, свържете се в Вашия фармацевт за съдействие.
- Не използвайте спринцовката, ако е счупена или ако предпазителят на иглата е активиран. Върнете спринцовката и опаковката, в която сте я получили, в аптеката.
- Погледнете датата на изтичане на срока на годност (EXP) на Вашата спринцовка. Не използвайте спринцовката, ако срокът на годност е изтекъл.

Свържете се с Вашия фармацевт, ако спринцовката не издържи някои от описаните по-горе проверки.

1. Избор на място за инжектиране:

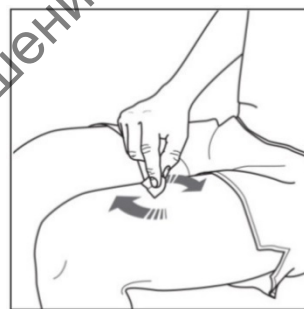
- Препоръчаното място за инжектиране е предната част на бедрото. Може да използвате долната част на корема, но не и зоната на 5 cm около пъпа (вижте *Фигура E*).
- Винаги избирайте различни места, когато си поставяте инжекция.
- Не инжектирайте в зони, където кожата е болезнена, със синини, зачервена, с люспи или е твърда. Избягвайте зони с белези или стрии. Ако имате псориазис, НЕ трябва да инжектирате директно в зоните с псориазисни плаки.



Фигура E: Избор на място за инжектиране

2. Почистване на мястото за инжектиране:

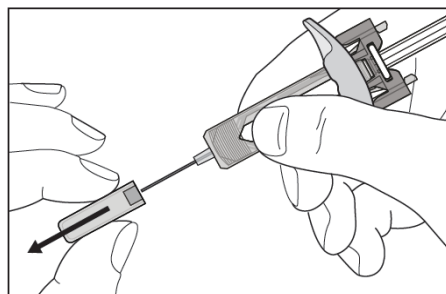
- Измийте грижливо ръцете си със сапун и вода.
- С кръгови движения почистете мястото за инжектиране с кърпичка, напоена със спирт. Оставете го да изсъхне, преди да инжектирате (вижте *Фигура F*).
- Не докосвайте почистената зона преди инжекцията.



Фигура F: Почистете мястото за инжектиране

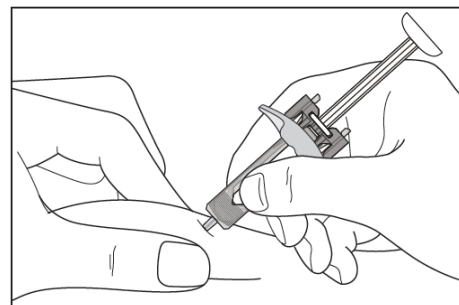
3. Поставяне на инжекцията:

- Внимателно издърпайте капачката на иглата, без да я огъвате, за да я свалите от спринцовката (вижте *Фигура G*).
- Изхвърлете капачката на иглата.
- Възможно е да забележите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.



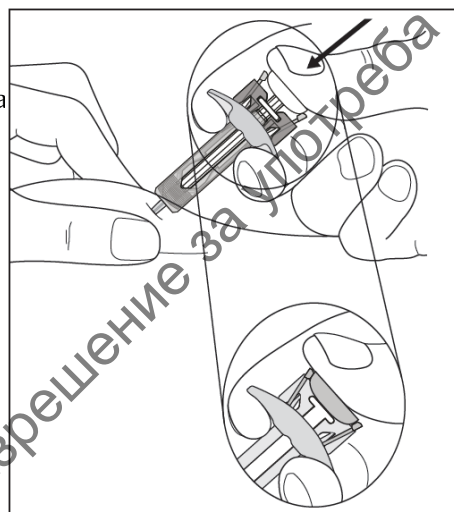
Фигура G: Свалете капачката на иглата

- Внимателно захванете кожна гънка на мястото на инжектиране (вижте *Фигура H*).
- Въведете иглата в кожата си, както е показано.
- Натиснете иглата докрай, за да се гарантира, че лекарството ще бъде цялостно въведено



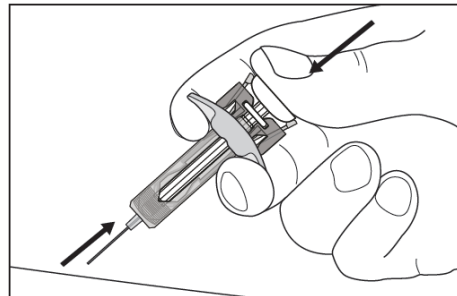
Фигура H: Въведете иглата

- Задръжте спринцовката, както е показано (вижте *Фигура I*).
- Бавно натиснете буталото докрай, така, че главата на буталото да бъде изцяло между мястото за хващане на предпазителя на иглата.
- Дръжте буталото натиснато докрай, като едновременно с това държите и спринцовката неподвижно на мястото ѝ за 5 секунди.



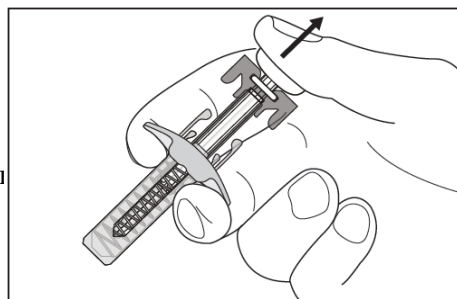
Фигура I: Задръжте спринцовката

- **Като държите буталото натиснато докрай,** внимателно извадете иглата от мястото на инжектиране, без да огъвате, и отпуснете кожата (вижте *Фигура J*).



Фигура J: Извадете иглата, без да огъвате

- Бавно отпуснете буталото, за да може предпазителят на иглата автоматично да покрие оголената игла (вижте *Фигура K*).
- Възможно е да има малко кръв на мястото на инжектиране. Може да притиснете памучен тампон или марля към мястото на инжектиране и да задържите 10 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако има нужда.



Фигура K: Бавно отпуснете буталото

4. Изхвърляне на използваните спринцовки:

- Изхвърлете използваната спринцовка в контейнера за остри отпадъци (добре затварящ се, устойчив на пробождаване съд). За Вашата и общата безопасност и здраве, иглите и използваните спринцовки не трябва никога да се използват повторно.
- Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, които са запознати с Halimatoz.

Листовка: информация за пациента

Halimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка адалимумаб (adalimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също напомняща карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознати, преди да започнете да прилагате Halimatoz и по време на лечението с Halimatoz. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си по време на лечението и 4 месеца след последната инжекция Halimatoz, поставена на Вас (на Вашето дете).
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Halimatoz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Halimatoz
3. Как да използвате Halimatoz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Halimatoz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Halimatoz и за какво се използва

Halimatoz съдържа активното вещество адалимумаб, лекарство, което действа на имунната (защитната) система на организма.

Halimatoz е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:

- ревматоиден артрит
- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- артрит, свързан с ентезит
- анкилозиращ спондилит
- аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- псориазис
- псориатичен артрит
- псориазис
- гноен хидраденит
- болест на Крон
- улцерозен колит и
- неинфекциозен увеит

Активното вещество в Halimatoz, адалимумаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени в организма.

Специфичната цел на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Halimatoz блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Halimatoz 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 тези лекарства не действат достатъчно добре при Вас, ще Ви бъде предписан Halimatoz за лечение на ревматоидния артрит.

Halimatoz се използва и за лечение на тежко изразен, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Halimatoz може да забави структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Обикновено, Halimatoz се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Halimatoz може да се прилага и самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания на ставите, които обикновено започват в детска възраст.

Halimatoz се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години и на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Първоначално на пациентите може да бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако те не действат достатъчно добре, на пациентите, ще бъде предписан Halimatoz за лечение на техния полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и 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.

Halimatoz се използва при възрастни за лечението на тези състояния. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде предписана Halimatoz.

Псориазис с плаки при възрастни и деца

Псориазисът с плаки е възпалително кожно заболяване, което предизвиква образуването 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.

Halimatoz се използва за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни.

Halimatoz се използва също и за лечение на тежък псориазис с плаки при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които прилаганите лекарства върху кожата и лечението с УВ светлина не са действали много добре или не са подходящи.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

Halimatoz се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Доказано е, Halimatoz забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е продължително и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной.

То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Halimatoz се използва за лечение на гноен хидраденит при възрастни и юноши над 12-годишна възраст. Halimatoz може да намали броя на Вашите възли и абсцеси и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписана Halimatoz.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Halimatoz 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 прилаган Halimatoz за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Halimatoz се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни. Ако Вие имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест ще Ви бъде предписана Halimatoz.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Възпалението води до намаляване на зрението и/или наличие на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в зрителното поле). Halimatoz действа чрез намаляване на това възпаление.

Halimatoz се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Halimatoz

Не използвайте Halimatoz

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта), или други опортюнистични инфекции (обичайни инфекции, свързани с отслабване на имунната система) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, отпадналост, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако имате умерена до 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 Halimatoz.

Алергична реакция

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Halimatoz и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекция

- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Halimatoz. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Halimatoz можете да се разболееете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функцията на белите Ви дробове е нарушена. Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други необичайни причинители на инфекции и сепсис (отравяне на кръвта).
- В редки случаи тези инфекции може да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно спиране на употребата на Halimatoz.

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 Halimatoz. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящ 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 тесен контакт с някой болен 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, отпуснатост, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирате Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Кажете на Вашия лекар, ако сте живели или пътувате в райони, където често се срещат инфекции от гъбички като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Кажете на Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Вирус на хепатит В

- Говорете с Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV. Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). Адалимуаб може повторно да активира инфекцията от HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на инфекцията с 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 Halimatoz. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с Halimatoz. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Операция или проблеми със зъбите

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, кажете на Вашия лекар, че прилагате Halimatoz. Вашият лекар може да препоръча временно да спре употребата на Halimatoz.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга защитната обвивка на нервите), като мултипла склероза, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Halimatoz. 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.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат живи, но омаломощени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се дават по време на лечението с Halimatoz, за да не предизвикат случайно инфекция. Посъветвайте се с Вашия лекар преди приложението на каквито и да било ваксини. Препоръчва се, ако има възможност децата да приключат с

всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар за тяхната възраст, преди започване на лечението с Halimatoz. Ако сте приемали Halimatoz, 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 лекаря и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Halimatoz по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате тежко сърдечно заболяване. Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Halimatoz, състоянието Ви във връзка със сърдечната 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.

Висока температура, кръвонасядания (синини), кръвотечение или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които се борят с инфекциите или да помагат за спирането на кървенето. Ако вдигнете температура, която не спада, много лесно получавате синини или кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Рак

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагачи адалимумаб или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма продължителност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом и левкемия (видове рак, които засягат кръвните клетки и костния мозък). Ако прилагате Halimatoz, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също и с лекарството азатиоприн или меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или меркаптопурин заедно с Halimatoz.
- Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагачи адалимумаб. Ако по време на или след лечението се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите белези или зони на поражения променят своя външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест, лекувани с друг блокер на TNF- α , са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF- α блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Halimatoz може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашия лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Не прилагайте Halimatoz при деца с полиартикуларен ювенилен артрит на възраст под 2 години.
- Не прилагайте Halimatoz при деца с псориазис с палки при деца или улцерозен колит при деца, ако са на възраст под 4 години.

- Не прилагайте Halimatoz при деца с болест на Крон при деца, ако са на възраст под 6 години.
- Не използвайте предварително напълнена спринцовка от 40 mg, ако са препоръчани дози под 40 mg.

Други лекарства и Halimatoz

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Halimatoz може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), кортикостероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Halimatoz не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозни инфекции. Комбинацията от адалимумаб, както и други антагонисти на TNF- α и анакинра или абатацепт не се препоръчва на базата на възможно 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 обмислите употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да ги използвате в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Halimatoz.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Halimatoz 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.

Halimatoz може да се използва по време на кърмене.

- Ако сте получавали Halimatoz по време на бременността си, Вашето бебе има по-голям риск да развие инфекция.
- Важно е да уведомите лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти относно това, че сте си прилагали Halimatoz по време на бременността, преди бебето да е ваксинирано (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

Halimatoz повлиява пренебрежимо способността за шофиране на велосипед или работа с машини. След приложението на Halimatoz може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Halimatoz съдържа натрий

Този медицински продукт 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 Halimatoz

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.-

Halimatoz се предлага за пациентите като писалка от 40 mg и предварително напълнени спринцовки от 20 mg и 40 mg за приложение на пълна доза от 20 mg или 40 mg.

| Ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит | | |
|---|--|---|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Възрастни | 40 mg през седмица като единична доза | <p>При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Halimatoz. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Halimatoz може да се прилага и самостоятелно.</p> <p>Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Halimatoz, Вашият лекар може да реши да прилагате 40 mg Halimatoz всяка седмица или 80 mg през седмица.</p> |

| Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит | | |
|---|--|----------------|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | 40 mg през седмица | Неприложимо |
| Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 10 kg до по-малко от 30 kg | 20 mg през седмица | Неприложимо |

| Артрит, свързан с ентезит | | |
|---|--|----------------|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | 40 mg през седмица | Неприложимо |
| Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg | 20 mg през седмица | Неприложимо |

| Псориазис | | |
|--------------------------------|--|--|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Възрастни | Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица след началната доза. | Трябва да продължите да инжектирате Halimatoz толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. |

| Псориазисът с плаки | | |
|---|--|----------------|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Деца и юноши от 4- до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | Начална доза от 40 mg, последвана от доза от 40 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица. | Неприложимо |
| Деца и юноши от 4- до 17-годишна възраст с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg | Начална доза от 20 mg, последвана от доза от 20 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица. | Неприложимо |

| Гноен хидраденит | | |
|---|---|--|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Възрастни | <p>Начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.</p> <p>След още две седмици продължете с дозировка от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.</p> | <p>Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.</p> |
| Юноши от 12- до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | <p>Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица по-късно.</p> | <p>Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.</p> <p>Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.</p> |

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

| Болест на Крон | | |
|--------------------------------|---|--|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Възрастни | <p>Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно.</p> <p>Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.</p> <p>След това обичайната доза е 40 mg през седмица.</p> | Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. |

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

| Болест на Крон при деца | | |
|---|---|--|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Деца и юноши от 6- до 17-годишна възраст с тегло 40 kg или повече | <p>Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно.</p> <p>Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.</p> <p>След това обичайната доза е 40 mg през седмица.</p> | Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на детето Ви може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. |
| Деца и юноши от 6- до 17-годишна възраст с тегло, по-малко от 40 kg | <p>Начална доза от 40 mg, последвана от доза от 20 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно.</p> <p>Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg две седмици по-късно.</p> <p>След това обичайната доза е 20 mg през седмица.</p> | Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на детето Ви може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица. |

| Улцерозен колит | | |
|--------------------------------|---|--|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Възрастни | Начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като 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 дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. |

| Неинфекциозен увеит | | |
|---|---|---|
| Възраст и телесно тегло | Какво количество и колко често да се прилага? | Бележки |
| Възрастни | Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица след началната доза. | При неинфекциозен увеит приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Halimatoz. Halimatoz може да се дава и самостоятелно. Трябва да продължите да инжектирате Halimatoz толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. |
| Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | 40 mg през седмица с метотрексат | Вашият лекар може също да предпише начална доза от 80 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза. |
| Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече | 20 mg през седмица с метотрексат | Вашият лекар може също да предпише начална доза от 40 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза. |
| Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло, по-малко от 30 kg | 20 mg през седмица с метотрексат | Вашият лекар може също да предпише начална доза от 40 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза. |

Начин на приложение и път на въвеждане

Halimatoz се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции за инжектиране на Halimatoz са представени в точка 7 „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Halimatoz

Ако по невнимание сте инжектирали Halimatoz по-често, отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар или фармацевт и обяснете, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Halimatoz

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Halimatoz веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали инжекция.

Ако сте спрели употребата на Halimatoz

Решението да спрете да използвате Halimatoz 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, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции може да се появят до най-малко 4 месеца или повече след последното инжектиране на Halimatoz.

Потърсете спешно медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност::

- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката;

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите някои от следните признаци:

- признаци и симптоми на инфекция като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора или кашлица;
- оплаквания от неврологични проблеми, като: мравучкане, изтръпване, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- признаци за рак на кожата, като: подутина или открита незарастваща рана.
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като повишена температура, която не спада, поява на синини, кръвене, бледност.

Представените по-долу нежелани реакции са били наблюдавани с адалимумаб.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);

- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулните.

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;
- безсъние;
- сетивни нарушения като мравучкане, боцкане, изтръпване;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервно коренче (гръбна болка и болка в крака);
- ишиас (включително болка в долната част на гърба и болка в краката);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (световъртеж);
- ускорено сърцебиене;
- високо кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (кръвонасядане – твърда подутина от съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- синдром на Съогрен (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 (събиране на течност в тялото, която причинява подуване на засегнатите тъкани);
- висока температура;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- необичайни инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания);
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на ставите;
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак, включително рак засягащ лимфната система, (лимфом) и меланом (вид рак на кожата);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като заболяване, наричано саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- треперене;
- невропатия (увреждане на нерви);
- мозъчен удар
- двойно виждане;
- възпаление на клепачите и оток на очите;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- усещане за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробна емболия (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето (подуване);
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- запъстяване на черния дроб (отлагане на мазнини в чернодробните клетки);
- нощно изпотяване;
- белези;
- необичайно разрушаване на мускулите;
- системен лупус еритематодес (нарушение на имунната система, включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- чести събуждания;
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък);

- тежки алергични реакции;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре, заболяване, което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране на изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (сраствания в белите дробове);
- перфорация на черво (пробив в чревната стена);
- хепатит (възпаление на черния дроб);
- повторно активиране на инфекция с 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 (животозастрашаващо заболяване с грипоподобни симптоми и обрив с мехури);
- оток (подуване) на лицето свързан с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често водещо до смърт);
- 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 заболяване, наречено дерматомиозит (проявява се като кожен обрив, придружен от мускулна слабост).

Някои нежелани прояви, наблюдавани по време на клиничните проучвания не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на изследвания на кръвта. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- нисък брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- висок брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- отклонения 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)

- повишени стойности на билирубин (изследване на чернодробните показатели в кръвта)

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Halimatoz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Да не се разклаща.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената кутия с цел да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Halimatoz може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за максимален период от 21 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 **21 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 лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Halimatoz

- Активновещество: адалимумаб. Една предварително напълнена писалка съдържа 40 mg адалимумаб в 0,8 ml разтвор.
- Други съставки: адипинова киселина, лимонена киселина монохидрат, натриев хлорид, манитол, полисорбат 80, хлороводородна киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената писалка Halimatoz и какво съдържа опаковката

Halimatoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтвор.

Halimatoz 40 mg инжекционен разтвор се доставя в спринцовка за еднократна употреба, монтирана в триъгълна форма писалка (SensoReady) с прозрачно прозорче-визьор и етикет. Спринцовката вътре в писалката е направена от прозрачно стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана и вътрешна гумена капачка на иглата, съдържаща 0,8 ml разтвор.

Картонените кутии съдържат 1 или 2 предварително напълнени писалки Halimatoz. Груповите опаковки съдържат 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени писалки Halimatoz.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба. Halimatoz може да се предлага и като предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка (SensoReady).

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Производител

Sandoz GmbH Schaftenuau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvija
Tel: +371 67 892 006

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 196 40 00

România

Sandoz SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz AS
Puh/Tel: +358 010 6133 400

United Kingdom

Sandoz Limited
Tel: +44 1276 69 8020

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

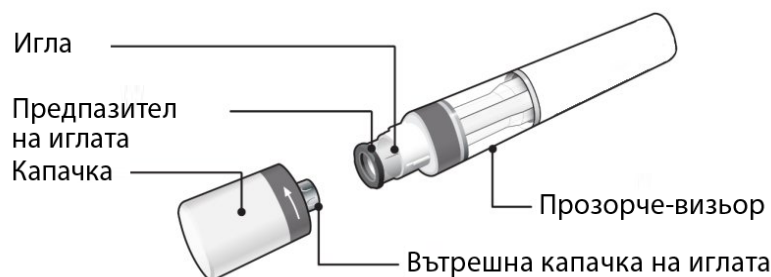
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

7. Указания за употреба

За да се избегне евентуална инфекция и за да се гарантира, че ще използвате правилно лекарството, важно е да спазвате следните указания.

Трябва да сте сигурни, че сте прочели, разбрали и спазвате тези указания за употреба, преди да инжектирате Halimatoz. Вашият медицински специалист ще Ви покаже как да подготвите и да инжектирате Halimatoz правилно, като използвате писалката, преди да я използвате за пръв път. Ако имате въпроси, говорете с Вашия медицински специалист.

Вашата Halimatoz предварително напълнена писалка за еднократна употреба SensoReady



Фигура А: Части на писалката Halimatoz SensoReady

На Фигура А писалката е показана със свалена капачка. **Не** сваляйте капачката, докато не сте готови да инжектирате.

Много важно е Вие да:

- **не отваряте** картонената кутия, докато не сте готови за използване на писалката;
- **не използвате** писалката, ако запечатването на външната кутия е нарушена цялост, тъй като употребата може да не е безопасна за Вас;
- **не оставяте никога** писалката без наблюдение, където други хора може да имат достъп;
- **не разклащате** писалката;
- знаете, че ако изпуснете писалката си, **не трябва да я използвате**, ако изглежда повредена, или ако сте я изпуснали със свалена капачка;
- инжектирате Halimatoz 15–30 минути след изваждането от хладилника за намаляване на дискомфорта при инжектиране;
- Изхвърляте използваната писалка веднага след употреба. **Не използвайте повторно писалки.** Вижте „8. Изхвърляне на използвани писалки“ в края на указанията за употреба.

Как да съхранявате Вашата писалка?

- Съхранявайте външната картонената кутия с писалки в хладилник (от 2°C до 8°C).
- Когато Ви е необходима (например, ако ще пътувате), Halimatoz може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период 21 дни – уверете се, че е предпазена от светлина. След изваждане от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена писалка трябва да се използва в срок до 21 дни или да се изхвърли, дори и по-късно да е била върната обратно в хладилника. Трябва да си запишете датата, на която Вашата предварително напълнена писалка е извадена за пръв път от хладилника, както и датата, след която трябва да се изхвърли.
- За да предпазите от светлина писалките, съхранявайте ги в оригиналната картонена кутия до момента, в който сте готови да ги използвате.
- Не съхранявайте писалките при екстремна топлина или студ.
- Не замразявайте писалките.

Съхранявайте Halimatoz и всички лекарства на недостъпно за деца място.

Какво Ви е необходимо за Вашата инжекция?

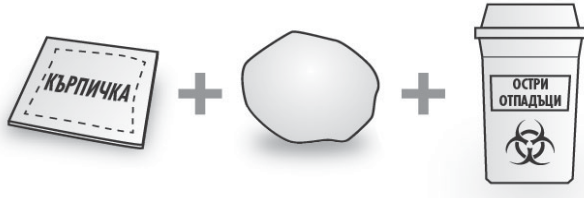
Поставете следните предмети на чиста и гладка повърхност.

В картонената Ви кутия се включва:

- Halimatoz предварително напълнена писалка SensoReady (вижте Фигура А). Всяка писалка съдържа 40 mg/0,8 ml Halimatoz.

В картонената кутия не се включват: (вж. Фигура В):

- кърпичка, напоена със спирт
- памучен тампон или марля
- контейнер за остри отпадъци

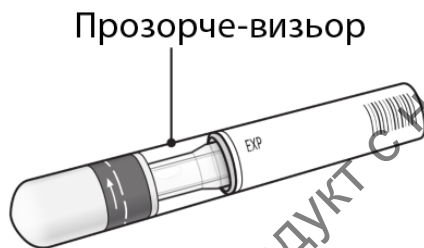


Фигура В: предмети, които не се включват в кутията

Вижте „8. Изхвърляне на използвана писалка“ в края на указанията за употреба.

Преди Вашата инжекция Подготовка на писалката

- С цел намаляване на дискомфорта при инжектиране извадете Вашата писалка от хладилника около 15 до 30 минути преди инжектиране на Humatoz, за да достигне стайна температура.
- Погледнете през прозорчето-визьор. Разтворът трябва да бъде безцветен до леко жълтеникав, а също и бистър до леко опалесциращ. **Не го използвайте**, ако видите, че има твърди частици и/или промяна на цвета. Ако имате някакви опасения относно вида на разтвора, свържете се в Вашия фармацевт за съдействие.



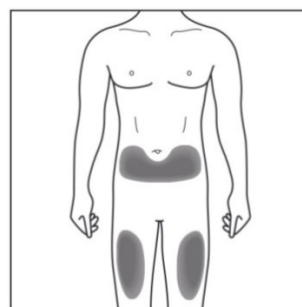
Фигура С: Проверки за безопасност
преди инжектиране

- Погледнете датата на изтичане на срока на годност (EXP) на Вашата писалка. Не използвайте писалката, ако срокът на годност е изтекъл.
- Не използвайте, ако защитната лепенка е с нарушена цялост.

Свържете се с Вашия фармацевт, ако писалката не издържи на някои от описаните по-горе проверки.

1. Избор на място за инжектиране:

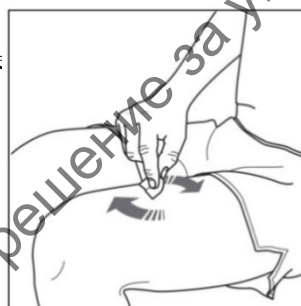
- Предпочитаното място за инжектиране е предната повърхност на бедрото Ви. Може да използвате и долната част на корема, но не и зоната на 5 cm около пъпа (вижте *Фигура D*).
- Всеки път избирайте различно място за инжектиране.
- Не инжектирайте в зони, в които кожата е болезнена и чувствителна, с кръвонасядания, зачервена, с люспи или е твърда. Избягвайте зони с белези или стрии. Ако имате псориазис, НЕ трябва да инжектирате пряко в зони с псориазисни плаки.



Фигура D: избор на място за инжектиране

2. Почистване на мястото за инжектиране:

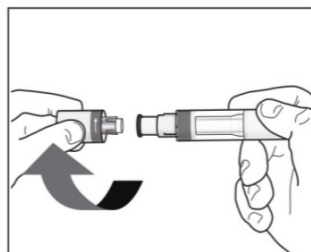
- Измийте грижливо ръцете си със сапун и вода.
- С кръгови движения почистете мястото за инжектиране с кърпичка, напоена със спирт. Оставете го да изсъхне, преди да инжектирате (вижте *Фигура E*).
- Не докосвайте отново почистеното място преди инжекцията.



Фигура E: почистете мястото на инжектиране

3. Сваляне на капачката на писалката:

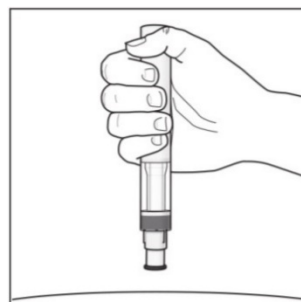
- Свалете капачката само след като сте готови да използвате писалката.
- Отвийте капачката по посока на стрелките (вижте *Фигура F*).
- След като сте я махнали, изхвърлете капачката. **В никакъв случай не опитвайте отново да поставите капачката.**
- Използвайте писалката в рамките на 5 минути след сваляне на капачката.
- Възможно е да забележите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.



Фигура F: свалете капачката

4. Как да държите писалката:

- Дръжте Вашата писалка под ъгъл 90 градуса към почистеното място за инжектиране (вижте *Фигура G*).



Фигура G: дръжте писалката

Вашата инжекция

Преди да инжектирате трябва да прочетете това

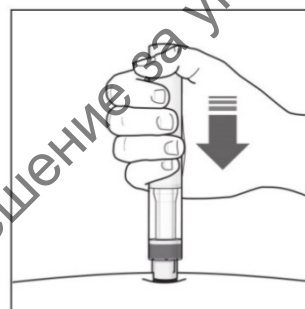
По време на инжектирането ще чуете две **силни изщраквания**:

- **Първото изщракване** показва, че инжекцията е **започнала**.
- След няколко секунди, **второто изщракване** ще покаже, че **инжекцията** е почти завършена.

Трябва да продължите здраво да държите своята писалка (да не я пускате), докато не видите **зеления индикатор**, който ще изпълни прозорчето визьор и **ще спре** да се движи.

5. Започване на Вашата инжекция:

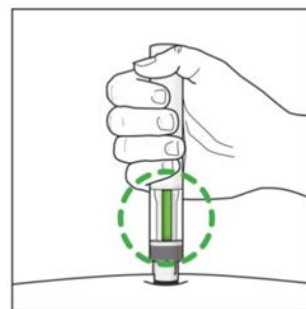
- Натиснете здраво Вашата писалка към кожата си, за да започне инжектирането (вижте *Фигура H*).
- **Първото щракване** показва, че инжекцията е започнала.
- **Не изпускайте** Вашата писалка и я дръжте здраво към кожата си.
- **Зеленият индикатор** показва напредването на инжекцията.



Фигура H: започнете Вашата инжекция

6. Завършване на Вашата инжекция:

- Изчакайте да чуете **второто щракване**. То показва, че инжекцията е **почти** завършена.
- Проверете дали **зеленият индикатор** изпълва прозорчето-визьор и дали е спрял да се движи (вижте *Фигура I*).
- Чак сега може да извадите писалката.

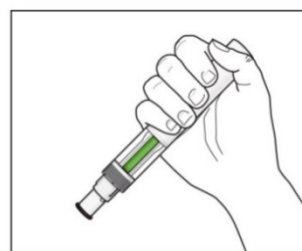


Фигура I: Завършете Вашата инжекция

След инжекцията

7. Проверете, дали зеленият индикатор изпълва прозорчето-визьор (вижте Фигура J):

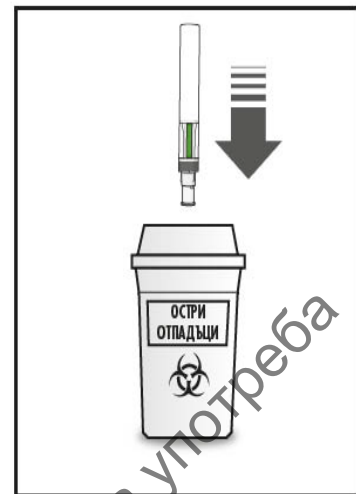
- Това означава, че лекарството е въведено. Ако не се вижда зеленият индикатор, свържете се с Вашия лекар.
- Възможно е да има малко кръв на мястото на инжектиране. Може да притиснете памучен тампон или марля към мястото на инжектиране и да задържите 10 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако има нужда.



Фигура J: проверете зеления индикатор

8. Изхвърляне на използваните писалки:

- Изхвърлете използваната писалка в контейнера за остри отпадъци (добре затварящ се, устойчив на пробождане съд). За Вашата и общата безопасност и здраве, писалката не трябва да се използва повторно.
- Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчни материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, които са запознати с Halimatoz.