

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hulio 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Помощно вещество с известно действие.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 19,1 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър или леко опалесцентен, безцветен до бледо кафеникавожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Hulio в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години, при които отговорът към един или повече от модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти (DMARD) е бил недостатъчен. Hulio 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). Hulio не е проучван при пациенти на възраст под 2 години.

Артрит, свързан с ентезит

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

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

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

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

Дозировка

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

Таблица 1. Доза Hulio 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 Hulio при пациенти на възраст под 2 години за това показание.

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

Артрит, свързан с ентезит

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

Таблица 2. Доза Hulio 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.

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

Псориазис с палки при педиатрични пациенти

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

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

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

Продължаването на лечението за 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 Hulio, трябва да се следват горните указания за дозиране и продължителност на лечението.

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

Няма релевантна употреба на адалимумаб при деца на възраст под 4 години за това показание.

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза Начално през седмица 4
< 40 kg	• 40 mg на седмица 0 и 20 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: • 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2	20 mg през седмица
≥ 40 kg	• 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор както е известно, че рискът от нежелани събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: • 160 mg на седмица 0 и 80 mg на седмица 2	40 mg през седмица

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

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

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

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

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

Таблица 5. Доза Hulio 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 Hulio, може да бъде приложена натоварваща доза 40 mg за пациенти < 30 kg или 80 mg при пациенти ≥ 30 kg една седмица преди началото на поддържащата терапия. Липсват данни за употребата на натоварваща доза Hulio при деца на възраст < 6 години (вж. точка 5.2).

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

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

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

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

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

Hulio може да се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и/или друг вид лекарствена форма.

4.3 Противопоказания

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

Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Инфекции

Пациентите, приемащи тумор некротизиращ фактор (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 адалимумаб. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до четири месеца, проследяването трябва да продължи през целия този период.

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

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с адалимумаб, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, прилагането на Hulio трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Лекарите трябва да упражнят повишено внимание, когато обмислят прилагане на адалимумаб 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 пневмоцистис 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 фатален изход, свързани с инфекциите.

Туберкулоза

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

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

Ако се диагностицира активна туберкулоза, лечението с Huliо 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 Huliо, и в съответствие с местните препоръки.

Употребата на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Huliо 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 Huliо 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 Hulo. Тези инфекции не са били последователно разпознавани при пациенти, приемащи TNF-антагонисти и това е довело до закъснение в прилагането на подходящото лечение, понякога водещо до летален изход.

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

Реактивация на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, е възникнала реактивация на хепатит В. При някои случаи се е стигнало до фатален изход. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с адалимумаб. 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 Hulo, 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 препарати в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, Hulo трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително адалимумаб, са били свързани с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски доказателства за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражнят повишено внимание при обмисляне на прилагането на адалимумаб 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 обмисли прекратяване на приема на Hulo. 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 Hulo, 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 съобщавани рядко по време на клиничните проучвания. Алергичните 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 прилагане на адалимумаб. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Hulo 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 лимфопролиферативни заболявания

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

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които летални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението $\leq$ 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са 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 адалимумаб. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Hulio (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 адалимумаб при тези пациенти (вж. точка 4.8).

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

В експлораторно клинично проучване, оценяващо прилагането на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), се съобщава за по-голям брой случаи на развитие на злокачествени заболявания, 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 прилагане 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 адалимумаб. Преустановяването на лечението с Hulfio 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 анти тяло-отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната ваксинация срещу грипен вирус. Няма данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи адалимумаб.

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

Пациентите на адалимумаб могат да бъдат едновременно подложени на всякакъв друг вид ваксинации, освен тези с живи ваксини. Прилагането на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва до 5 месеца, след последното приложение на адалимумаб инжекция на майката, по време на бременност.

Застойна сърдечна недостатъчност

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

Автоимунни процеси

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

Едновременно приложение на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

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

Съпътстващото приложение на адалимумаб с други биологични DMARDS (например анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва, поради възможно 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 планува хирургична интервенция, трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на адалимумаб, 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 хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол (E420). Пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

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

Полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 0,4 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка от 20 mg, което е еквивалентно на 1,0 mg/mL. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимуаб е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориатичен артрит, приемащи адалимуаб като монотерапия и такива на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато адалимуаб е даван едновременно с метотрексат, образуването на антитела е било по-ниско, в сравнение с прилагането ѝ като монотерапия. Прилагането на адалимуаб без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимуаб (вж. точка 5.1).

Комбинацията на адалимуаб и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Комбинацията на адалимуаб и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4).

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 Hulfio.

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2 100 бременни жени) с раждане на живо дете, с експозиция на адалимуаб, включително повече от 1 500 бременности, с експозиция на адалимуаб 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 адалимуаб поне през първия триместър и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимуаб. 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 адалимуаб 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 адалимуаб и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% CI 0,31 – 4,16). Коригираният OR (отчитащ разликата в изходните стойности) е 1,10 (95% CI 0,45 – 2,73) при комбинирани РА и БК. За вторичните крайни точки спонтанни аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимуаб и нелекуваните жени, както и не са докладвани случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Адалимумаб може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на адалимумаб (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 анкилозиращ спондилит (AC)), псориазис, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6 089 пациенти, получаващи адалимумаб и 3 801 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период.

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

Най-често 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 хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (HSTCL)) също са съобщавани при приложението на адалимумаб.

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

Педиатрична популация

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е представен по системо-органни класове и честота в таблица 6 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системо-органни класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 6: Нежелани реакции

Системо-органни класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, синусит, фарингит, назофарингит и херпес-вирусна пневмония)
	Чести	Системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип), интестинални инфекции (включително вирусен гастроентерит), инфекции на кожата и меките тъкани (включително паронихия, целулит, импетиго, некротизиращ фасциит и херпес зостер), инфекции на ухото, инфекции на устната кухина (включително херпес симплекс, херпес на устната кухина и инфекции на зъбите), инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), гъбични инфекции, ставни инфекции
	Нечести	Неврологични инфекции (включително вирусен менингит) опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиоидомикоза, хистоплазмоза и инфекция причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>), бактериални инфекции, очни инфекции, дивертикулит ¹⁾
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	Чести	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) доброкачествени неоплазми

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
(включително кисти и полипи)*	Нечести	Лимфом**, неоплазми на плътните (масивни) органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	Левкемия ¹⁾
	С неизвестна честота	Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом ¹⁾ Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾ , Сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза ¹⁾ , васкулит
	Редки	Анафилаксия ¹⁾
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, обезводняване
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипестезия), мигрена, компресия на нервни коренчета
	Нечести	Мозъчно-съдови инциденти ¹⁾ тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите
	Нечести	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Глухота, тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	Тахикардия

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
	Нечести	Миокарден инфаркт ¹⁾ , аритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, зачервяване, хематом
	Нечести	Аневризма на аортата оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробен емболизъм ¹⁾ , интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив ¹⁾
	Редки	Белодробна фиброза ¹⁾
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, <i>sicca syndrome</i> (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит реактивация на хепатит В ¹⁾ автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност ¹⁾
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ , уртикария, поява на кръвонасядания (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алопеция ¹⁾ , пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване белези

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
	Редки	Еритема мултиформе ¹⁾ , синдром на Stevens-Johnson ¹⁾ , ангиоедем ¹⁾ , кожен васкулит ¹⁾ лихеноидна кожна реакция ¹⁾
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на 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	Никтурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, фебрилитет ¹⁾
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
	С неизвестна честота	Повишено тегло ²⁾
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

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

** включително отворените продължения на проучванията

¹⁾ включително данни от спонтанни съобщения

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

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

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини по време на 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 плакетен псориазис. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациентогодини по време на клиничното изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основни клинични проучвания на адалимумаб с минимална продължителност от 12 седмици при възрастни пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилитоартрит без рентгенографски данни за АС, псориазис, гноен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациентогодини сред 5 291 лекувани с Hulo пациенти *спрямо* 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,

сквамозноклетъчният 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 лимфомите е била 0,7 (0,2, 2,7) 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 разширения на проучванията с медианна 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, честотата на спонтанно съобщените злокачествени заболявания е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Честотите на спонтанно съобщените немеланомни форми на кожен рак и лимфоми са съответно: приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

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

Автоантитела

При проучвания I - V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези 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 съобщили положителни нива в седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с адалимумаб пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориатичен 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 клинични проучвания Фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times$ ULN (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

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

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

В клинично проучване Фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с Болест на Crohn, в което е оценена ефикасността и безопасността на два съобразени с телесното тегло режима на поддържаща доза, след съобразено с телесното тегло индукционно лечение с продължителност

до 52 седмици, настъпва повишаване на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ (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 псориазис с плаки с контролен период от 12 до 24 седмици повишаване на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ (горната граница на нормата) настъпва при 1,8% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,8% от лекуваните с контрола пациенти.

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

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

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

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана доза-ограничаваща токсичност по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са 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: Имunosупресори, инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- α). АТС код: L04AB04

Hulio 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 IC_{50} от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични ефекти

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

Възрастни с ревматоиден артрит

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

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

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

Проучване III на РА е оценявало 619 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и които са имали неефективен отговор към метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg или са имали непоносимост към 10 mg

метотрексат, прилаган всяка седмица. В това проучване е имало три групи пациенти. Първата е получавала инжекции с плацебо ежеседмично в продължение на 52 седмици. Втората е получавала 20 mg адалимумаб ежеседмично в продължение на 52 седмици. Третата група е получавала 40 mg адалимумаб през седмица и инжекции с плацебо в алтернативните седмици. След приключване на първите 52 седмици 457 пациенти са включени във фазата на открито продължение, в която е прилаган 40 mg адалимумаб/метотрексат (MTX) през седмица за период до 10 години.

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

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

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

Отговор по ACR

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

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

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

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

^b 40 mg адалимумаб прилагани през седмица

^b MTX= метотрексат

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

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

В открито разширение на проучване III на РА, степента на отговора по ACR се е задържала при повечето пациенти, които са проследени за период до 10 години. От 207 пациенти, рандомизирани за лечение с адалимумаб 40 mg през седмица, 114 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 5 години. Сред тях 86 пациенти (75,4%) са имали отговор 20 по ACR, 72 пациенти (63,2%) са имали отговор 50 по ACR и 41 пациенти (36%) са имали отговор 70 по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти продължават на 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 на РА, отговор 20 по ACR на пациентите, лекувани с адалимумаб плюс стандартна терапия е бил статистически значимо по-добър отколкото при пациентите, лекувани с плацебо плюс стандартна терапия (p < 0,001).

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

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

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

Отговор	MTX n = 257	Адалимум аб n = 274	Адалимумаб /MTX n = 268	р- стойност ^а	р- стойност ^б	р- стойност ^в
ACR 20						
Седмица 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Седмица 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Седмица 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Седмица 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Седмица 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Седмица 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
а. р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney. б. р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney. в. р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията адалимумаб и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.						

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

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

Рентгенологичен отговор

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

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

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

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

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

^aметотрексат

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

^ввъз основа на ранков анализ

^гJoint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

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

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

	MTX n = 257 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб n = 274 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб/ MTX n = 268 (95% доверителен интервал)	р- стойност ^а	р- стойност ^б	р- стойност ^в
Общ резултат по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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 адалимумаб/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапията с метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%, $p < 0,001$) и монотерапията с адалимумаб (съответно 50,7%, $p < 0,002$ и 44,5%, $p < 0,001$).

В откритото продължение на проучване V на РА средната промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ скор по Sharp в година 10 е била 10,8, 9,2 и 3,9 съответно при пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с метотрексат, монотерапия с адалимумаб и

комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат. Съответстващите проценти от пациенти без рентгенологична прогресия са били съответно 31,3%, 23,7% и съответно 36,7%.

Качество на живот и физическа активност

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

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

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

Псориазис с плаки при възрастни

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Общо 233 респондери с PASI 75 на седмица 16 и седмица 33 са получили непрекъснатата терапия с адалимумаб за 52 седмици в Проучване I и са продължили с открито лечение с адалимумаб в откритото продължение на клиничното изпитване. Честотата на отговор PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ при тези пациенти е съответно 74,7% и 59,0% след още 108 седмици открита

терапия (общо 160 седмици). В анализа, при който всички пациенти, които са отпаднали от проучването поради нежелани лекарствени реакции или липса на ефикасност, или чиято доза е повишена, са били разглеждани за такива без отговор, отговор 75 по PASI и отчетливата или минимална честота на отговор по PGA при тези пациенти са били, съответно 69,6% и 55,7%, след допълнително 108 седмично открито лечение (общо 160 седмици).

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

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

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

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

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

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

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

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

Болест на Crohn при възрастни

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

Индукцирането 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 $\geq$ 70) в седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в седмица 4. След седмица 8 е разрешено постепенно намаляване на кортикостероидите.

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

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

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

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

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

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

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

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

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

** $p < 0,02$ за чифтните сравнения на процентите на адалимуаб *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 адалимуаб отговарят до седмица 12, в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати предполагат, че за някои пациенти, при които няма отговор до седмица 4 има положителен ефект от продължителната поддържаща терапия през седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не води до значимо по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

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

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD, статистически значимо 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.

Увеит при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, при две рандомизирани, 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 първоначалната доза. Разрешени са били съпътстващи стабилни дози от един небиологичен имunosупресор.

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

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

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

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

Клиничен отговор

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

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

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

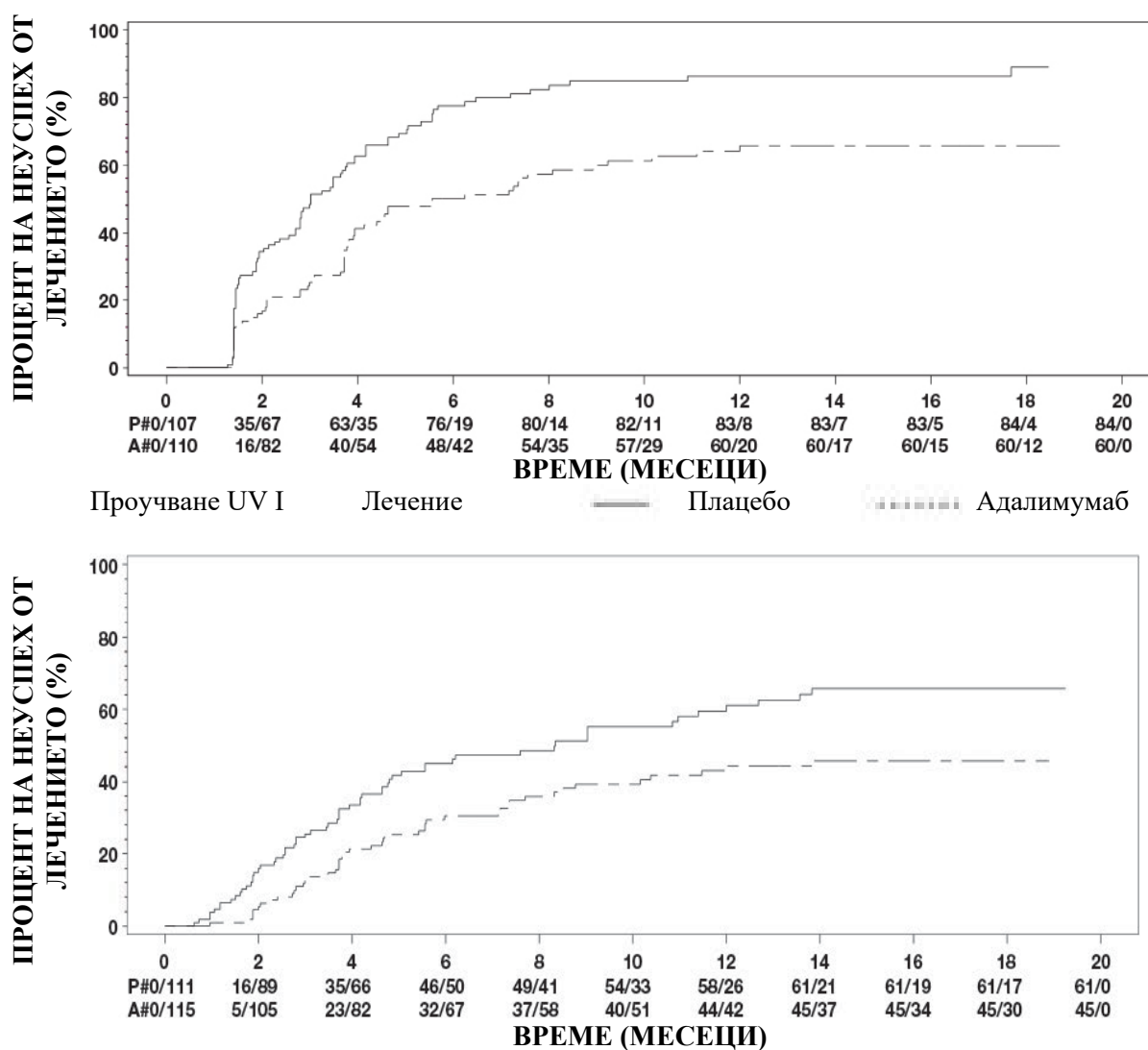
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I), или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брой като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

^а КР (коэффициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни 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 1: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)



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

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

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

Качество на живот

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

Имуногенност

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

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

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

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

пЮИА-I

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

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

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

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

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

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

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

^b p = 0,015

^b p = 0,031

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

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

ЮИА-II

Безопасността и ефикасността на 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 МТХ, като по-рядко се съобщава за едновременно употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

PedACR30 отговорът на 12-тата и 24-тата седмица е съответно 93,5% и 90,0%, като е приложен подхода на наблюдаваните данни. Съотношението на пациентите с PedACR50/70/90 отговор на 12-тата и на 24-тата седмица са съответно 90,3%/61,3%/38,7% и 83,3%/73,3%/36,7%. Сред тези, които са отговорили на лечението (педиатричният ACR30) на 24-тата седмица (n = 27 от 30 пациенти), педиатричните ACR30 отговори са поддържани до 60 седмици в OLE фаза при пациенти, които са получавали 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 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. Подобреното в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до седмица 156 при 26 от 31 (84%) пациенти в групата на адалимумаб, останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Ефикасността на адалимумаб е оценявана в едно рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване на 114 педиатрични пациенти от 4-годишна възраст с тежък хроничен псориазис с

плаки (определен по обща оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) със засягане ≥ 4 или $> 20\%$ BSA, или засягане $> 10\%$ BSA с много плътни лезии, или по Индекс за площ на засягане и тежест на псориазис (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 20 , или ≥ 10 с клинично значимо засягане на лицето, гениталиите или ръцете/стъпалата), който се контролира недостатъчно с локална терапия и хелиотерапия или фототерапия.

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

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

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

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

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

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

Таблица 20: Поддържаща схема

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

Резултати за ефикасност

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ремисия, а 92,0% (46/50) от пациентите – с клиничен отговор според PCDAI. Увеит при педиатрични пациенти

Увеит при педиатрични пациенти

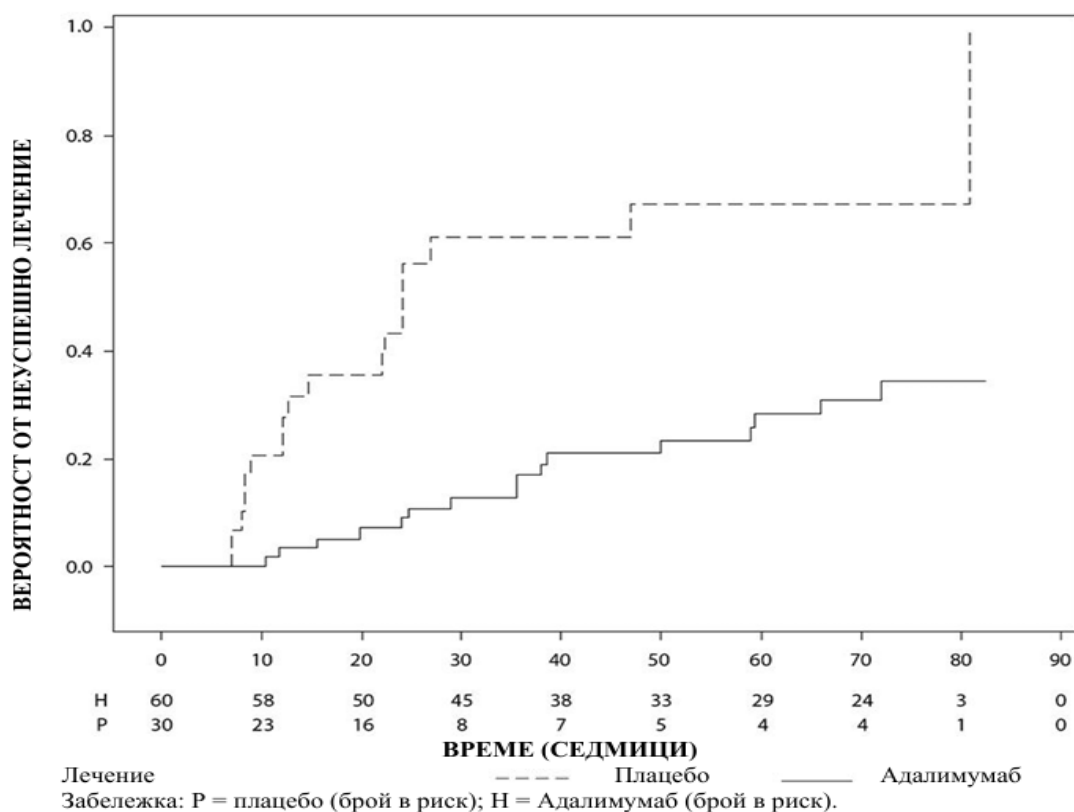
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойно-замаскирано, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите 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 от лечението“. Критериите, определящи неуспеха от лечението, са влошаване или продължително неповлияване на очното възпаление, частично подобрение с развитие на други продължителни съпътстващи заболявания на очите или влошаване на съпътстващите очни заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарствени продукти и преустановяване на лечението за продължителен период от време.

Клиничен отговор

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

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



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

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

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

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

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

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

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

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

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните изпитвания при пациенти с ЮИА (pJIA и ERA) е установена връзка експозиция-отговор между плазмените концентрации и PedACR 50 отговора. Установената плазмена концентрация на адалимумаб, при която съществува половината от

максималната вероятност за поява на отговор по PedACR 50 (EC50) е 3 µg/ml (95% ДИ 1-6 µg/ml).

Връзката експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен 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 от приблизително 4,5 µg/ml (съответно 95% ДИ 0,4-47,6 и 1,9-10,5).

Възрастни

След подкожно приложение на единична доза 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 еднократна подкожна доза 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 средния полуживот в терминална фаза е било 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 µg/ml (без съпътстващо прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 µg/ml (при съпътстващо прилагане на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в равновесното състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

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

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

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

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

Елиминиране

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

свободния адалимумаб (несвързания с анти-адалимумаб антитела, ААА) са по-ниски при пациенти с измерими анти-адалимумаб антитела (ААА).

Чернодробно или бъбречно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Мононатриев глутамат
Сорбитол (Е420)
Метионин
Полисорбат 80
Хлороводородна киселина (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

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Една предварително напълнената спринцовка Nulio може да се съхранява при температура до максимум 25 °C за период до 8 седмици. Спринцовката трябва да бъде защитена от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 8-седмичния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Nulio 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата. Спринцовката е направена от циклоолефинова

полимерна пластмаса със запушалка (хлоробутилова гума) и игла (неръждаема стомана) с капачка на иглата (полимерна смес от бутил /диен и полипропилен).

Опаковки с:

- 1 предварително напълнена спринцовка
- 2 предварително напълнени спринцовки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ирландия D13 R20R

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1319/009
EU/1/18/1319/010

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

Дата на първо разрешаване: 17 септември 2018 г.
Дата на последно подновяване: 03 август 2023 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hulio 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всеки флакон съдържа 38,2 mg сорботил (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър или леко опалесциращ, безцветен до бледо кафеникавожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Hulio в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години, при които отговорът към един или повече от модифициращите болестта антиревматоидни лекарства (DMARDs) е бил недостатъчен. Hulio 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

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

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

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

Гноен хидраденит при юноши

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Hulio 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 при педиатрични пациенти

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

Увеит при педиатрични пациенти

Hulio 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 Hulio трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на състоянията, за които Hulio е показан. Препоръчва се офталмолозите да се консултират с подходящ специалист преди започване на лечение с Hulio (вж. точка 4.4). На пациентите, лекувани с Hulio, трябва да се дава Напомняща Карта на Пациента.

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

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

Дозировка

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

Таблица 1: Доза Hulio 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.

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

Артрит, свързан с ентезит

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

Таблица 2: Доза Hulio 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.

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

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

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

Таблица 3: Доза Hulio при педиатрични пациенти с псориазис с плаки

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

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

Ако е показано повторно лечение с Hulio, 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.

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

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 Hulio 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 Hulio 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 Hulio, ако е необходимо. Препоръчително е по време на лечението с Hulio 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 Hulio 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 Hulio при деца на възраст под 12 години при това показание.

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Таблица 4: Доза Nulio при педиатрични пациенти с болест на Crohn

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза Начало през седмица 4
< 40 kg	40 mg на седмица 0 и 20 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани нежелани събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2	20 mg през седмица
≥ 40 kg	80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор както е известно, че рискът от нежелани нежелани събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: 160 mg на седмица 0 и 80 mg на седмица 2	40 mg през седмица

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

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

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

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

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Таблица 5. Доза Nulio за педиатрични пациенти с улцерозен колит

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започната в Седмица 4*
< 40 kg	80 mg на седмица 0 (приложени като две инжекции по 40 mg в един ден) и 40 mg на седмица 2 (приложени като една инжекция по 40 mg)	40 mg през седмица
≥ 40 kg	160 mg на седмица 0 (приложени като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден за два последователни дни) и 80 mg на седмица 2 (приложени като две инжекции по 40 mg в един ден)	80 mg през седмица

* Педиатричните пациенти, които навършат 18 години, докато приемат Nulio, трябва да продължат тяхната предписана поддържаща доза.

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

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

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

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

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

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

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

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

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

Предлага се също предварително напълнена писалка 40 mg и предварително напълнена спринцовка 40 mg, за да се приложи пълна доза от 40 mg.

4.3 Противопоказания

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

Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Инфекции

Пациентите, приемащи тумор некротизиращ фактор (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 адалимумаб. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до четири месеца, проследяването трябва да продължи през целия този период.

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

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Hulo, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, прилагането на Hulo трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Лекарите трябва да упражнят повишено внимание, когато обмислят прилагане на адалимумаб 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 пневмоцистис 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 реактивиране на туберкулоза, включително и ново начало на туберкулоза при пациенти, приемащи адалимумаб. Съобщенията включват случаи на белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на лечението с Hulo всички пациенти трябва да се оценят както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулозна инфекция. Тази оценка трябва да включва подробна медицинска оценка на пациентите с анамнеза на за туберкулоза или възможна предхождаща експозиция на хора с активна туберкулоза и предхождаща и/или настояща имunosупресивна терапия. При всички пациенти трябва да се проведат съответните скринингови изследвания, т.е. туберкулинов кожен тест и рентгенография на гръден кош (може

да се приложат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези изследвания и резултатите от тях да бъдат записани в напомнящата карта на пациента. На предписващите се напомня за риска от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани.

Ако се диагностицира активна туберкулоза, лечението с Hulo 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 Hulo, и в съответствие с местните препоръки.

Употребата на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Hulo 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 Hulo възникнат признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, изтощение/загуба на тегло, леко повишена температура, апатия).

Други опортюнистични инфекции

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

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

Реактивация на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, е възникнала реактивация на хепатит В. При някои случаи се е стигнало до летален изход. Пациенти трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с адалимумаб. 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 адалимумаб, 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, Hulio трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително адалимумаб, са били свързани с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или рентгенографски данни за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражнят повишено внимание при обмисляне прилагането на адалимумаб 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 обмисли прекратяване на приема на Hulio. 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 Hulio, 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 съобщавани рядко 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 прилагане на адалимумаб. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Hulio 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 T-, B-, NK-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

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

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които летални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението $\leq$ 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са 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 адалимумаб. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Hulio (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 адалимумаб при тези пациенти (вж. точка 4.8).

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

В експлораторно клинично проучване, оценяващо прилагането на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), се съобщава за по-голям брой случаи на развитие на злокачествени заболявания, 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 прилагане 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 Hulio. Преустановяването на лечението с Hulio 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 анти тяло-отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната ваксинация срещу грип

вирус. Няма данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи адалимумаб.

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

На пациентите, на които се прилага адалимумаб може да се поставят всякакъв друг вид ваксини, освен живи ваксини. Прилагането на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва до 5 месеца, след последното приложение на адалимумаб инжекция на майката, по време на бременност.

Застойна сърдечна недостатъчност

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

Автоимунни процеси

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

Едновременно приложение на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

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

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

Хирургия

Налице е ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с адалимумаб. Ако се планува хирургична интервенция, трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Hulio, 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 хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте ваксинации по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол (E420).

Пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 0.8 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

Полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 40 mg, което е еквивалентно на 1,0 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Комбинацията на Hulio и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Комбинацията на Hulio и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4).

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 Hulio.

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2 100 бременни жени) с раждане на живо дете, с експозиция на адалимумаб, включително повече от 1 500 бременности,

с експозиция на адалимумаб през първия триместър, които не показват повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на 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 аборт, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са докладвани случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

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

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

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

Кърмене

Ограничената информация от публикуваната литература сочи, че адалимумаб се екскретира в кърмата при много ниски концентрации, като наличието на адалимумаб в кърмата е в концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво на майката. Когато се приемат перорално имуноглобулин G протеините се подлагат на чревна протеолиза и имат ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмените новородени / кърмачета. Следователно адалимумаб 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

Hulio 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 Hulio (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 анкилозиращ спондилит (АС)), псориазис, 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.

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

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

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

Педиатрична популация

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е представен по системно-органни класове и честота в таблица 7 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системно-органни класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 7: Нежелани реакции

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации*	Много често	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, синусит, фарингит, назофарингит и херпес-вирусна пневмония)
	Често	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
	Нечесто	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)*	Често	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) доброкачествени неоплазми
	Нечесто	Лимфом**, неоплазми на плътните (масивни) органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	Левкемия ¹⁾
	С неизвестна честота	Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом ¹⁾ , Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾ ,

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
		Сарком на Капоши
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⁾
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, обезводняване
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, тревожност безсъние
Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипестезия), мигрена, компресия на нервни коренчета
	Нечести	Мозъчно-съдови инциденти ¹⁾ тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите

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

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
		чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит реактивация на хепатит В1) автоимунен хепатит1
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност ¹
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ , уртикария, поява на кръвонасядания (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алопеция ¹⁾ , пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване белези
	Редки	Еритема мултиформе ¹⁾ , синдром на Stevens-Johnson ¹⁾ , ангиоедем ¹⁾ , кожен васкулит ¹⁾ , лихеноидна кожна реакция ¹⁾
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозита ¹⁾
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром ¹⁾
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците, хематурия
	Нечести	Никтурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*		инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия ¹⁾
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
	С неизвестна честота	Повишено тегло ²⁾
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

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

** включително отворените продължения на проучванията

¹⁾ включително данни от спонтанни съобщения

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

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност за пациентите с гноен хидраденит, 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 съобщавани сериозни инфекции (включително летални инфекции, които са възниквали рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или екстрапулмонална хистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиомикоза, пневмоцистис, кандидоза, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите с туберкулоза са възникнали през първите осем месеца след започване на лечението и може да отразяват повторна поява на латентното заболяване.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини по време на 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 93 педиатрични пациенти с експозиция от 65,3 пациентогодини по време на клинично изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с улцерозен колит. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациентогодини по време на клиничното изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основни клинични проучвания на адалимумаб с минимална продължителност от 12 седмици при възрастни пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилитоартрит без рентгенографски данни за АС, псориазис, гноен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациентогодини сред 5 291 лекувани с адалимумаб пациенти *спрямо* честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациентогодини сред 3 444 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, сквамозноклетъчният 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 лимфомите е била 0,7 (0,2, 2,7) 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 разширения на проучванията с медианна 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, честотата на спонтанно съобщените злокачествени заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Честотите на спонтанно съобщените немеланомни форми на кожен рак и лимфоми са съответно приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

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

Автоантитела

При проучвания I - V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания за 11,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб и за 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщени положителни нива в седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с адалимумаб пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориатичен 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 клинични проучвания Фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times$ ULN (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

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

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

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

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

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

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

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

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

За всички показания в клиничните проучвания пациентите с повишени ALT са 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 автоимунен хепатит при пациенти, получаващи адалимумаб.

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана доза-ограничаваща токсичност по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са 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

Hulio 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 (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които предизвикват ремоделиране на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след прилагане на адалимумаб. При пациентите на лечение с адалимумаб обикновено се наблюдава подобрение 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

Възрастни с ревматоиден артрит

Адалимумаб е оценен при над 3 000 пациенти във всички клинични проучвания на ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на адалимумаб са оценени в пет рандомизирани, двойнослепи и добре контролирани проучвания. Някои пациенти са лекувани с продължителност до 120 месеца.

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

Проучване II на РА оценява 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и са провели неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен продукт. Прилагани са дози от 20 или 40 mg адалимумаб чрез подкожно инжектиране през седмица с плацебо в алтернативните седмици

или всяка седмица, в продължение на 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са позволявани други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти.

Проучване III на РА оценява 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 открито продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб/метотрексат (MTX) през седмица за период до 10 години.

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

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

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

Отговор по ACR

Процентът на лекуваните с адалимумаб пациенти, достигнали отговор 20, 50 и 70 по ACR е бил постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за прилагането на адалимумаб 40 mg през седмица са обобщени в таблица 8.

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

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

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

^b 40 mg адалимумаб прилагани през седмица

^b MTX = метотрексат

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

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

Във фаза III на открито разширение на проучване за РА, степента на отговора по ACR се е задържала при повечето пациенти, които са проследени в продължение на до 10 години. От 207 пациенти, рандомизирани за лечение с адалимумаб 40 mg през седмица, 114 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 5 години. Сред тях 86 пациенти (75,4%) са имали отговор 20 по ACR, 72 пациенти (63,2%) са имали отговор 50 по ACR и 41 пациенти (36%) са имали отговор 70 по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти продължават на 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 на РА, отговор 20 по ACR на пациентите, лекувани с адалимумаб плюс стандартна терапия е статистически значимо по-добър отколкото при пациентите, лекувани с плацебо плюс стандартна терапия ($p < 0,001$).

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

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани с метотрексат, комбинираната терапия с адалимумаб и метотрексат е довела до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в седмица 52, като отговорите са били запазени в седмица 104 (вж. таблица 9).

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

Отговор	MTX n = 25 7	Адалимуа б n = 274	Адалимуаб/MT X n = 268	р- стойност а	р- стойност б	р- стойност в
ACR 20						
Седмица 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Седмица 10 4	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Седмица 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Седмица 10 4	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Седмица 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Седмица 10 4	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

В откритото продължение на проучване V на РА, при проследяване на пациентите, степента на отговор по ACR се е задържала в продължение на до 10 години. От 542 пациенти, рандомизирани за лечение с адалимуаб 40 mg през седмица, 170 пациенти продължават да се лекуват с адалимуаб 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 адалимуаб/метотрексат са достигнали клинична ремисия (DAS28 (CRP) < 2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с адалимуаб. Комбинираната терапия с адалимуаб/метотрексат е била клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапията с адалимуаб ($p < 0,001$) за постигане на по-ниско болестно състояние при пациентите с наскоро диагностициран умерено до тежко изразен ревматоиден артрит. Отговорът в двете рамена на монотерапия е бил сходен ($p = 0,447$). От 342 пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с адалимуаб или комбинирана терапия с адалимуаб/метотрексат, които са взели участие в откритото продължение на проучването, 171 пациенти са завършили 10-годишното лечение с адалимуаб. От тях за 109 пациенти (63,7%) се съобщава ремисия на 10-тата година.

Рентгенологичен отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с адалимуаб 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 скор резултат по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, резултата за ерозиите и резултата за стеснението на ставното пространство. Пациентите на адалимуаб/метотрексат са показали статистически значима по-малка рентгенологично оценена прогресия в 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 10).

В откритото продължение на проучване III на РА намалението в степента на прогресия на структурните увреждания се е задържало в продължение на 8 и 10 години в подгрупа от

пациентите. На 8-та година, 81 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са 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 10: Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

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

^a метотрексат

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

^в въз основа на ранков анализ

^г Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ скор по Sharp (вж. таблица 11).

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

	MTX n = 257 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб n = 274 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб/MTX n = 268 (95% доверителен интервал)	р- стойност ^а	р- стойност ^б	р- стойност ^в
Общ резултат по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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 адалимумаб/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапията с метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%, $p < 0,001$) и монотерапията с адалимумаб (съответно 50,7%, $p < 0,002$ и 44,5%, $p < 0,001$).

В откритото продължение на проучване V на РА, средната промяна спрямо изходната стойност на 10-та година 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 адалимумаб и комбинирана терапия с адалимумаб/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 оценени, използвайки индекса на инвалидизация от “Въпросника за оценка на здравето” (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани проучвания, чието установяване е било предварително уточнена първична крайна точка в седмица 52 при проучване III на РА. Всички дозировки/схеми на прилагане на адалимумаб в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрене в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано в седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на прилагане на адалимумаб във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и със статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

В проучване III на РА, повечето пациенти, при които е постигнато подобрене във физическата активност и са продължили лечението, подобренето 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 подобренето се е задържало през цялото това време.

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

Псориазис с плаки при възрастни

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

Проучване I на псориазис (REVEAL) оценява 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. През период А, пациентите получават плацебо или адалимумаб с начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, с начало една седмица след началната доза. След

16 седмици на терапия пациентите които постигнат най-малко отговор PASI 75 (подобрене на PASI скор от най-малко 75% по отношение на изходното ниво), влизат в период В и получават открито 40 mg адалимумаб през седмица. Пациентите, които поддържат $\geq$ PASI 75 отговор на седмица 33 и първоначално са рандомизирани за активна терапия в период А, са рандомизирани отново в период С за получаване на 40 mg адалимумаб през седмица или плацебо за още 19 седмици. Във всички групи на лечение, средното изходно ниво на PASI скор е 18,9, а изходният скор на общата оценка на лекаря (Physician Global Assessment - PGA) варира от „умерен“ (53% от включените лица) до „тежък“ (41%) и „много тежък“ (6%).

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

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

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

Таблица 12: Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати от ефикасността след 16 седмици

	Плацебо N = 398 n (%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Чисто/минимално	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Процентът пациенти, достигнали PASI 75 отговор, са изчислени като коригирана по центъра честота

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

Таблица 13: Ps Проучване II (CHAMPION) Резултати от ефикасността след 16 седмици

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

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

^б $p < 0,001$ адалимумаб спрямо метотрексат

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

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

В Проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са с PASI 75 отговор и са рандомизирани отново за получаване на плацебо на седмица 33, в сравнение с 5%, продължаващи на адалимумаб, $p < 0,001$, са получили „загуба на адекватен отговор“ (PASI скор след седмица 33 и на или преди седмица 52, водещ до $<$ PASI 50 отговор по отношение на изходното ниво с минимално повишение от 6 точки на PASI скор по отношение на

седмица 33). Съответно 38% (25/66) и 55% (36/66) от пациентите, загубили адекватния отговор след повторното рандомизиране за получаване на плацебо които след това са се включили в откритото продължение на клиничното изпитване, са възстановили PASI 75 отговор след 12 и 24 седмици от повторното лечение.

Общо 233 респондери с PASI 75 на седмица 16 и седмица 33 са получили непрекъсната терапия с адалимумаб за 52 седмици в Проучване I на псориазис и са продължили с открито лечение с адалимумаб в откритото продължение на клиничното изпитване. Честотата на отговор PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ при тези пациенти е съответно 74,7% и 59,0% след още 108 седмици открита терапия (общо 160 седмици). В един анализ, в който всички пациенти, отпаднали от проучването поради нежелани събития или липса на ефикасност, или които са повишили дозата, се считат за нереспондери, честотата на отговор PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ при тези болни е съответно 69,6% и 55,7% след допълнителни 108 седмици на открита терапия (общо 160 седмици).

Общо 347 стабилни респондери участват в оценката на оттегляне от терапията и повторно лечение в открито продължение на проучването. По време на периода на оттегляне симптомите на псориазиса се възобновяват с времето, с медиана на време до рецидива (понижаване на PGA до „умерен“ или „влошаване“) от приблизително 5 месеца. Никой от тези пациенти не е получил ребаунд ефект по време на периода на оттегляне. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са включени в периода на повторно лечение, имат отговор PGA „чисто“ или „минимално“ след 16 седмици на повторно лечение, независимо дали са имали рецидив по време на оттеглянето (съответно 69,1% [123/178] и 88,8% [95/107] при пациентите със и без рецидив по време на периода на оттегляне). По време на повторното лечение е наблюдаван профил на безопасност, подобен на този преди оттеглянето.

Отбелязва се значимо подобрение от изходното ниво на седмица 16 в сравнение с плацебо (Проучвания I и II) и с MTX (Проучване II) в DLQI (Dermatology Life Quality Index). В Проучване I, подобрението на физическата и психическата компонента на сборните скорове на SF-36 също е значимо в сравнение с плацебо.

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

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

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с адалимумаб за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноктите включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж Таблица 14). Адалимумаб показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата ($BSA \geq 10\%$ (60% от пациентите) и $BSA < 10\%$ и $\geq 5\%$ (40% от пациентите)).

Таблица 14: Ps Проучване IV - Резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

Крайна точка	Седмица 16		Седмица 26		Седмица 52
	Плацебо-контролирано		Плацебо-контролирано		Открито
	Плацебо N = 108	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 109	Плацебо N = 108	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 109	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F чисто/минимално и $\geq$ 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.

Гноен хидраденит при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и при едно отворено разширено проучване при възрастни пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ), които са имали непоносимост, противопоказание или неадекватен отговор към най-малко 3-месечен пробен период на системна антибиотична терапия. Пациентите в HS-I и HS-II са били със заболяване степен II или III по Hurley, с най-малко 3 абсцеса или възпалителни възли.

Проучването HS-I (PIONEER I) оценява 307 пациенти с 2 периода на лечение. През период А пациентите са получавали плацебо или адалимумаб при начална доза 160 mg в седмица 0, 80 mg в седмица 2, и 40 mg всяка седмица, започвайки от 4-та седмица до седмица 11. Съпътстващата употреба на антибиотици не е разрешена по време на проучването. След 12-седмично лечение пациентите, които са получавали адалимумаб през период А, са били повторно рандомизирани през период Б в 1 от 3-те групи 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 през период А, са получавали адалимумаб 40 mg всяка седмица в период Б.

Проучване HS-II (PIONEER II) оценява 326 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите са получавали плацебо или адалимумаб при начална доза 160 mg на седмица 0, 80 mg на седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от 4-та седмица до седмица 11. По време на проучването 19,3% от пациентите са продължили пероралната терапия с антибиотици, която са получавали при изходното ниво. След 12-седмично лечение пациентите, които са получавали адалимумаб през период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 от 3-те групи лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са били рандомизирани на плацебо в период А, са започнали да получават плацебо в период Б.

Пациентите, участващи в проучвания HS-I и HS-II, са били подходящи за участие в едно отворено разширено проучване, което адалимумаб 40 mg е прилаган всяка седмица. Средната експозиция на адалимумаб при всички популации е била 762 дни. По време на всичките 3 проучвания пациентите са правели ежедневно локално антисептично почистване.

Клиничен отговор

Намаляването на възпалителните лезии и предотвратяването на влошаването на абсцесите и дренирането на фистулите са оценени с помощта 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 дрениращи фистули в сравнение с изходното ниво). Намаляване на свързаната с ГХ кожна болка е оценена с помощта на числова скала за оценка при пациенти, които са влезли в проучването с първоначален изходен резултат 3 или по-голям, по скала от 11 точки.

Значително по-висок процент от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с тези на плацебо, постигат HiSCR в седмица 12. Значително по-висок процент от пациентите в проучването HS-II имат клинично значимо намаление на свързаната с ГХ кожна болка в седмица 12 (вж. таблица 15). Пациентите, лекувани с адалимумаб, имат значимо намален риск от обостряне на заболяването по време на началните 12 седмици от лечението.

Таблица 15: Резултати за ефикасност след 12 седмици, проучвания HS I и II

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

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, адалимумаб в сравнение с плацебо

^a Сред всички рандомизирани пациенти.

^b Сред пациентите със свързана с ГХ оценка на кожната болка на изходното ниво ≥ 3 , на базата на числова скала за оценка 0 – 10; 0 = без кожна болка, 10 = кожна болка, толкова силна колкото можете да си представите.

Лечението с адалимумаб 40 mg всяка седмица значимо намалява риска от влошаване на абсцесите и дрениращите фистули. Приблизително два пъти по-голям процент от пациентите в плацебо групата през първите 12 седмици на проучванията HS-I и HS-II, в сравнение с тези в групата на адалимумаб, са имали влошаване на абсцесите (съответно 23,0% спрямо 11,4%) и на дрениращите фистули (съответно 30,0 % спрямо 13,9%).

По-големи подобрения са били демонстрирани в седмица 12 спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо, по отношение на специфичното за кожата качество на живот, свързано със здравето, измерено чрез дерматологичния индекс за качеството на живот (DLQI; проучвания HS-I и HS-II), общото удовлетворение на пациента от медикаментозното лечение, измерено с въпросник за удовлетвореността от лечението с медикаменти (TSQM; проучвания HS-I и HS-II), и физическото здраве, измерено чрез физическия компонент от общата оценка SF-36 (проучване HS-I).

При пациенти на лечение с адалимумаб 40 mg всяка седмица, които са с поне частичен отговор в 12 седмица, степента на HiSCR в седмица 36 е била по-висока при тези от тях, които продължават с адалимумаб всяка седмица, отколкото при пациентите, при които честотата на приложение е намалена до през седмица, или при тези, при които лечението е прекратено (вж. таблица 16).

Таблица 16: Дял на пациентите^a, постигнали HiSCR^b в седмици 24 и 36 след назначаване в седмица 12 на лечение с адалимумаб всяка седмица

	Плацебо (оттегляне на лечението) N = 73	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 70	Адалимумаб 40 mg всяка седмица 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 всяка седмица след 12 седмици лечение.

^b Пациентите, отговарящи на определените от протокола критерии за загуба на отговор или липса на подобрене, са били задължени да прекратят участието си в проучванията и са отчетени като неповлияващи се.

Сред пациентите, които са имали поне частичен отговор в седмица 12 и които са получавали продължителна терапия с адалимумаб всяка седмица, степента на HiSCR в 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 седмица 12 на проучванията HS-I и HS-II, степента на HiSCR 12 седмици след повторно въвеждане на адалимумаб 40 mg всяка седмица се връща на нива, близки до тези, наблюдавани преди прекратяването (56,0%).

Болест на Crohn при възрастни

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

Индукцирането 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 (намаление на CDAI ≥ 70) в седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в седмица 4. Кортикостероиди конуса е разрешено след седмица 8.

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

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

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

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

В седмица 4 на проучване III на CD, при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в седмица 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисиата и честотите на отговора са представени в таблица 18. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

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

Таблица 18: Поддържане на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

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

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

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

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD, статистически значимо 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.

Увеит при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, при две рандомизирани, 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 имуносупресор.

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

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващ хронично лечение с кортикостероиди (преднизон през устата, 10 до 35 mg/ден), за да се контролира тяхното заболяване. Впоследствие пациентите са преминали на задължителна схема на намаляване на дозата, с пълно спиране на кортикостероидното лечение до седмица 19.

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

Пациентите, приключили участието си в проучвания UV I и UV II, отговарят на условията за включване в неконтролирано дългосрочно продължение на проучването с първоначално планирана продължителност 78 седмици. На пациентите 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 19). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб по отношение на степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. фигура 1).

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

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

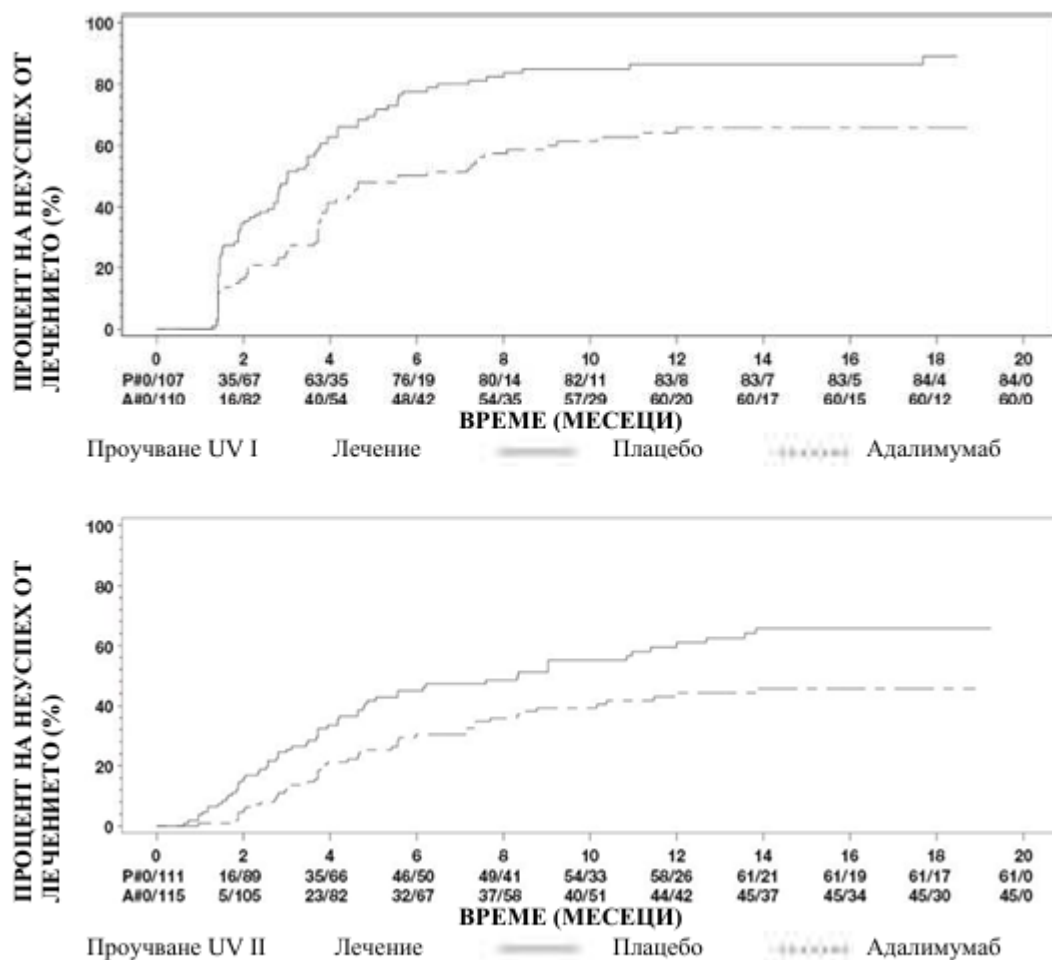
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

^а КР (коефициент на риска) за адалимуаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни 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 1: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)



Забележка: P# = Плацебо (брой събития/брой в риск); A# = адалимуаб (брой събития/брой в риск).

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

От 424 пациенти, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 60 пациенти се считат за неподходящи за участие (напр. поради отклонения или поради вторични усложнения на диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 364 пациенти, 269 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 междинните скорове, със статистически значими средни разлики за общо зрение, болка в окото, близко виждане, психично здраве и общ резултат в проучването UV I, както и за общо зрение и психично здраве в проучването UV II. Ефектите, свързани със зрението не са с числено изражение в полза на адалимумаб по отношение на цветното виждане в проучването UV I, както и за цветното виждане, периферното зрение и близкото виждане в проучването UV II.

Имуногенност

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

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

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

пЮИА-I

Безопасността и ефикасността на адалимумаб е оценена в мултицентрово, рандомизирано, двойнослепо, паралелногрупово проучване при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са разделени в две групи, лекувани с МТХ (метотрексат) или нелекувани с МТХ. Пациентите от групата на нелекуваните с метотрексат или никога не са били лекувани с МТХ или са били изтеглени от лечение с МТХ най-малко две седмици преди прилагане на адалимумаб в проучването. Пациентите са останали на постоянна доза нестероидни

противовъзпалителни средства (НСПВС) и или преднизон ($\leq 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти са приемали 24 mg/m² до максимум от 40 mg адалимумаб през седмица в продължение на 16 седмици. Разпределението на пациентите по възраст и минимална, медианна и максимална доза по време на фазата OL LI е представено в таблица 20.

Таблица 20: Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимумаб по време на фазата OL LI

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

Пациентите, показващи педиатричен отговор 30 по ACR (Американския колеж по радиология) в седмица 16, са били преценени като подходящи за рандомизиране в двойнослепата (DB) фаза и са приемали или адалимумаб 24 mg/m² до максимум от 40 mg, или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне 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% подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение.

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

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

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

^b p = 0,015

^c 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

прилагане на адалимумаб. Вземайки предвид тези резултати, адалимумаб се препоръчва в комбинация с МТХ и като монотерапия при пациенти, при които прилагането на МТХ не е подходящо (вж. точка 4.2).

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 съпътстващо МТХ, като по-рядко се съобщава за употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

PedACR30 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 PedACR50/70/90 отговор на 12-тата и на 24-тата седмица са съответно 90,3%/61,3%/38,7% и 83,3%/73,3%/36,7%. Сред тези, които са отговорили на лечението (педиатричният ACR30) на 24-тата седмица (n = 27 от 30 пациенти), педиатричните ACR30 отговори са поддържани до 60 седмици в OLE фаза при пациенти, които са получавали 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 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. Подобреното в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до седмица 156 при 26 от 31 (84%) пациенти в групата на адалимумаб, останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 5 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Ефикасността на адалимумаб е оценявана в едно рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване на 114 педиатрични пациенти от 4-годишна възраст с тежък хроничен псориазис с плаки (определен по обща оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) със засягане ≥ 4 или $> 20\%$ BSA, или засягане $> 10\%$ BSA с много плътни лезии, или по псориазична област и индекс на тежест (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 20 , или ≥ 10 с клинично значимо засягане на лицето, гениталиите или ръцете/ стъпалата), който се контролира недостатъчно с локална терапия и хелиотерапия или фототерапия.

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

Таблица 22: Резултати за ефикасност при педиатричен псориазис с плаки след 16 седмици

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

^a MTX = метотрексат

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

^b P = 0,083, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX

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

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

Гноен хидраденит при юноши

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

В седмица 4, участниците са рандомизирани 1:1, въз основа на телесното си тегло или по време на ниската доза или по време на стандартната доза на поддържащата схема, както е показано в таблица 23.

Таблица 23: Поддържаща схема

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

Резултати за ефикасност

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

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 24. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 25.

Таблица 24: Педиатрично проучване на CD PCDAI Клинична ремисия и Отговор

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

* р стойност за стандартната доза *спрямо* ниската доза

Таблица 25: 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	Р стойност ¹
Прекратили кортикостероидите	N = 33	N = 38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N = 60	N = 57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N = 15	N = 21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ р стойност за стандартната доза *спрямо* ниската доза.

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

³ определена като затваряне на всички фистули, които са първоначално установени за поне две последователни визити след изходно ниво

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

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

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

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

На седмица 8, 62 пациенти, при които е наблюдаван клиничен отговор съгласно Частичен скор по Mayo (Partial Mayo Score, PMS); дефиниран като понижение на $PMS \geq 2$ точки и $\geq 30\%$ от изходното ниво), са рандомизирани равно да получават двойно-сляпо поддържащо лечение с адалимумаб при доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица, или поддържаща доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица. Преди промяната на дизайна на проучването 12 допълнителни пациенти, при които е наблюдаван клиничен отговор според PMS, са рандомизирани да получават плацебо, но не са включени в потвърдителния анализ на ефикасността.

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

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

Резултати за ефикасността

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

Честотите на клинична ремисия според PMS на седмица 8 за пациентите във всяка двойно-сляпа индукционна група с адалимумаб са представени в таблица 26.

Таблица 26: Клинична ремисия според PMS на 8 седмици

	Адалимумаб^а Максимално 160 mg на седмица 0/плацебо в седмица 1 N = 30	Адалимумаб^{б, в} Максимално 160 mg на седмица 0 и седмица 1 N = 47
Клинична ремисия	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^а Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на седмица 0, плацебо на седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 ^б Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на седмица 0 и седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на седмица 2 ^в Не включва открита индукционна доза адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на седмица 0 и седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на седмица 2 Забележка 1: И двете индукционни групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на седмица 4 и седмица 6 Забележка 2: При пациентите с липсващи стойности на седмица 8 се счита, че не са удовлетворили крайната точка		

На седмица 52 клинична ремисия според FMS при пациентите с отговор на седмица 8, клиничен отговор според FMS (дефиниран като понижение на скор по Mayo ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ от изходното ниво) при пациентите с отговор на седмица 8, оздравяване на лигавицата според FMS (дефинирано като ендоскопски скор по Mayo ≤ 1) при пациентите с отговор на седмица 8, клинична ремисия според FMS при пациентите с ремисия на седмица 8 и дялът на участниците с ремисия без кортикостероиди според FMS при пациентите с отговор на седмица 8 са оценени при пациентите, които получават адалимумаб в двойно-сляпо максимално 40 mg през седмица (0,6 mg/kg) и максимално 40 mg всяка седмица (0,6 mg/kg) поддържащи дози (таблица 27).

Таблица 27: Резултати за ефикасността на 52 седмици

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

Допълнителните изследователски крайни точки за ефикасност включват клиничен отговор съгласно Индекса за активност на педиатричен улцерозен колит (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (дефинирано като намаление на PUCAI ≥ 20 точки от изходното ниво) и

клинична ремисия съгласно PUCAI (дефинирано като PUCAI < 10) на седмица 8 и седмица 52 (таблица 28).

Таблица 28: Резултати за изследователски крайни точки според PUCAI

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

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

Качество на живот

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

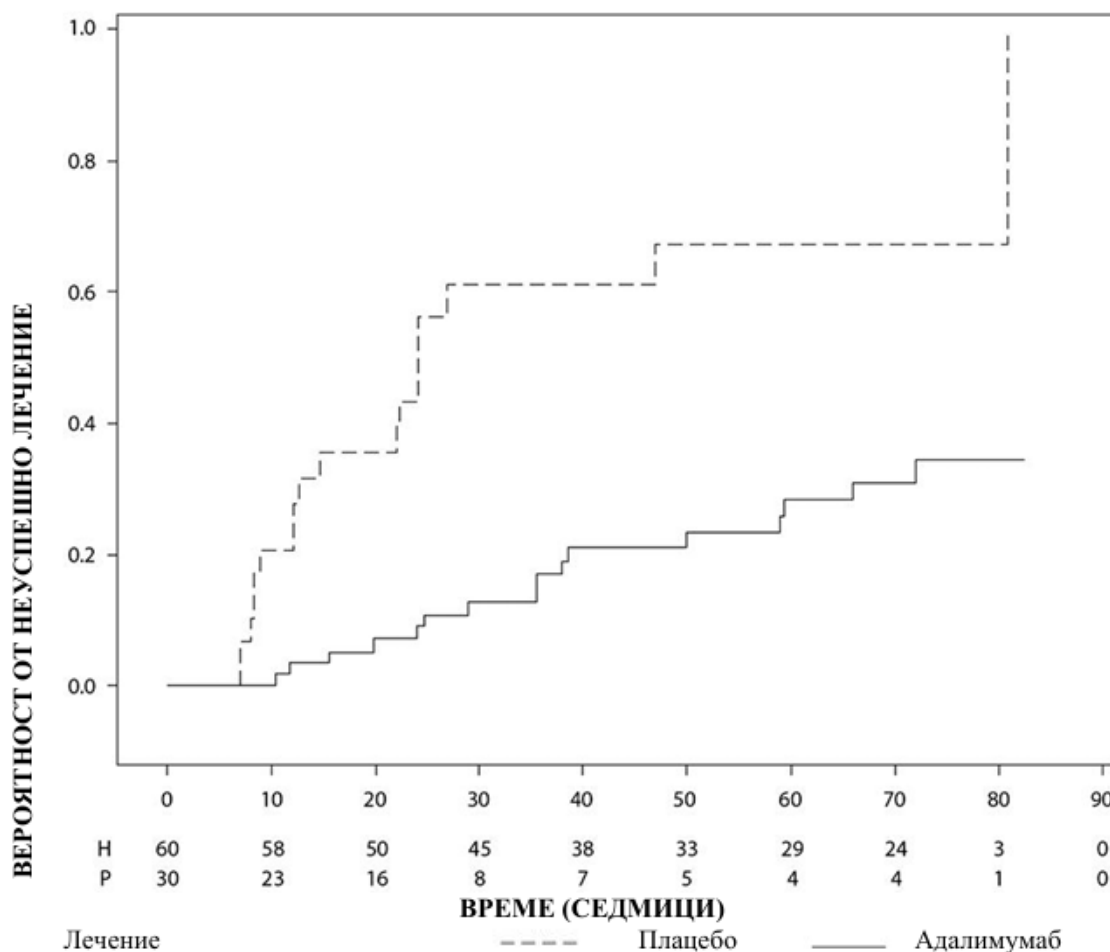
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойнослепо, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите 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 от лечението". Критериите, определящи неуспеха от лечението, са влошаване или продължително неповлияване на очното възпаление, частично подобрение с развитие на други продължителни съпътстващи заболявания на очите или влошаване на съпътстващите очни заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарствени продукти и преустановяване на лечението за продължителен период от време.

Клиничен отговор

Адалимумаб значимо забавя времето до неуспех от лечението в сравнение с плацебо (вж. фигура 2, $P < 0.0001$ от log rank тест). Медианата на времето до неуспех от лечението е 24,1 седмици при пациенти, лекувани с плацебо, докато средното време до неуспех от лечението не е било възможно да се оцени за пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като по-малко от половината от тези пациенти са имали неуспех от лечението. Адалимумаб значимо намалява риска от неуспех от лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от КР (коефициент на риска = 0,25 [95% ИД: 0,12, 0,49]).

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



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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

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

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

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

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

Експозицията на адалимумаб при пациенти в юношеска възраст с ГХ се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (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 експозиция на адалимумаб може да се повлияе от телесната маса, юноши с по-високо телесно тегло и неадекватен отговор могат да се възползват от препоръчителната доза за възрастни 40 mg всяка седмица.

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

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

Експозицията на адалимумаб при пациенти с педиатричен увеит се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с

ентезит). Няма данни за клинична експозиция при прилагане на натоварваща доза при деца под 6 години. Прогнозните експозиции показват, че при отсъствие на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално повишаване на системната експозиция.

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните изпитвания при пациенти с ЮИА (pJIA и ERA), е установена връзката експозиция-отговор между плазмените концентрации и отговора по PedACR 50. Установената плазмена концентрация на адалимумаб, при която съществува половината от максималната вероятност за поява на отговор по PedACR 50 (EC50) е била 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

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

Възрастни

След подкожно приложение на единична доза от 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Средната абсолютна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след единична подкожна доза от 40 mg, е била 64%. След единични интравенозни 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 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 µg/ml (без съпътстващо прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 µg/ml (при съпътстващо прилагане на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в стационарно състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

При възрастни пациенти с псориазис по време на монотерапия с адалимумаб 40 mg през седмица, средната минимална концентрация в стационарното състояние е 5 µg/ml.

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

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

След подкожно приложение на базирани на теглото дози от 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица на педиатрични пациенти с улцерозен колит средната най-ниска серумна

концентрация в стационарно състояние на адалимумаб е $5,01 \pm 3,28 \mu\text{g/ml}$ на Седмица 52. При пациенти, които получават $0,6 \text{ mg/kg}$ (максимално 40 mg) всяка седмица, средната ($\pm \text{SD}$) най-ниска серумна концентрация в стационарно състояние на адалимумаб е $15,7 \pm 5,60 \mu\text{g/ml}$ на седмица 52.

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

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

Елиминиране

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

Чернодробно или бъбречно увреждане

Адалимумаб не е проучван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Мононатриев глутамат
Сорбитол (E420)
Метионин
Полисорбат 80
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
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

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Nulio 40 mg инжекционен разтвор в стъклен флакон за еднократна употреба (стъкло тип I), с гумена запушалка (бутилов каучук, ламиниран с флуорополимер), алуминиева обкатка и отчупваща се пломба.

Единична опаковка:

Всяка единична опаковка съдържа 1 флакон (0,8 ml стерилен разтвор), 1 празна стерилна спринцовка, 1 стерилна игла, 1 стерилен адаптор за флакон и 2 тампона, напоени със спирт.

Групова опаковка

Групова опаковка от 2 отделни опаковки.

Не всички видове опаковки могат 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.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Ирландия D13 R20R

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1319/007

EU/1/18/1319/008

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

Дата на първо разрешаване: 17 септември 2018

Дата на последно подновяване: 03 август 2023 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>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hulio 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Hulio 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Hulio 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Hulio 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

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

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

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка предварително напълнен спринцовка или предварително напълнена писалка съдържа 38,2 mg сорботил (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър или леко опалесциращ, безцветен до бледо кафеникавожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Hulio 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 лекартсва, включително метотрексат е недостатъчен.
- лечение на тежка, активна и напреднала форма на ревматоиден артрит при възрастни, нелекувани преди това с метотрексат.

Hulio 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

Hulio в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години, при които отговорът към един или повече от модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти (DMARD) е бил недостатъчен. Hulio 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

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

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

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

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Hulio 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

Hulio е показан за лечение на активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифицираща заболяването антиревматична 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 физическите функции.

Псориазис

Hulio 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

Hulio 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)

Hulio 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

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Hulio 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

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Увеит

Hulio 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

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

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

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

По време на лечението с Hulio може да продължи прилагането на глюкокортикостероиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства или аналгетици. По отношение на комбинацията с други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти освен метотрексат, вижте точки 4.4. и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, при които отговорът към терапията с Hulio 40 mg през седмица е понижен, могат да имат полза от увеличаване на дозата до 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.

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

Прекъсване на лечението

Може да е необходимо прекъсване на лечението, например преди хирургична интервенция или при възникване на сериозна инфекция.

Наличните данни предполагат, че повторното прилагане 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 Hulio 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 Hulio за възрастни пациенти е първоначална доза от 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, една седмица след първоначалната доза.

Продължителната терапия 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 Hulio 40 mg през седмица, може да имат положителен ефект от повишаване на дозата до 40 mg седмично или 80 mg през седмица. Ползите и рисковете от продължителната терапия с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица трябва да бъдат внимателно преоценени при пациенти с недостатъчен отговор след

повишаване на дозата (вж. точка 5.1). Ако бъде постигнат задоволителен отговор с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, впоследствие дозата може да бъде намалена до 40 mg през седмица.

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

Гноен хидраденит

Препоръчителната доза Hulio 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 Hulio. Препоръчително е пациентите да използват локално антисептично измиване на техните лезии от ГХ ежедневно по време на лечението с Hulio.

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

Ако лечението трябва да бъде прекъснато, повторното включване може да стане с Hulio 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 периодически (вж. точка 5.1).

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

Болест на Crohn

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Hulio при възрастни пациенти с умерена до тежка форма на болестта на Crohn е 80 mg в седмица 0, последвани от 40 mg в седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 160 mg в седмица 0 (приложени като четири инжекции по 40 mg в рамките на един ден или като две инжекции по 40 mg на ден в рамките на два последователни дни), последвани от 80 mg в седмица 2 (приложени като две инжекции по 40 mg в един и същи ден), със съзнанието, рискът от нежелани лекарствени събития е по-висок при прилагане 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 Hulio, но възникнат признаци и симптоми на заболяването, лечението с Hulio може да бъде подновено. Налице е твърде ограничен опит относно подновяването на терапията с Hulio след повече от 8 седмици от последния прием.

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

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

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

Улцерозен колит

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

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

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

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

Увеит

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

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

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

Специални популации

Хора в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

Таблица 1: Доза Hulia 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.

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

Артрит, свързан с ентезит

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

Таблица 2: Доза Hulia 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.

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

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит включително анкилозиращ спондилит

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

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

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

Таблица 3: Доза Hulio при педиатрични пациенти с псориазис с плаки

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

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

Ако е показано повторно лечение с Hulio, 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.

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

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 Hulio 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 Hulio 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 Hulio, ако е необходимо. Препоръчително е по време на лечението с Hulio пациентът да извършва ежедневно локално антисептично почистване на лезиите на ГХ.

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

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

Ползите и рисковете от продължаващо дългосрочно лечение трябва да се оценяват периодически (вж. данни при възрастни в точка 5.1).

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

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Таблица 4: Доза Nulio при педиатрични пациенти с болест на Crohn

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза Начало на седмица 4
< 40 kg	40 mg на седмица 0 и 20 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор и като е известно, че рискът от нежелани нежелани събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2	20 mg през седмица
≥ 40 kg	80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани нежелани събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: 160 mg на седмица 0 и 80 mg на седмица 2	40 mg през седмица

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

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

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

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

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Таблица 5. Доза Hulio за педиатрични пациенти с улцерозен колит

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започната в седмица 4*
< 40 kg	80 mg на Седмица 0 (приложени като две инжекции по 40 mg в един ден) и 40 mg на Седмица 2 (приложени като една инжекция от 40 mg)	40 mg през седмица
≥ 40 kg	160 mg на Седмица 0 (приложени като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден за два последователни дни) и 80 mg на Седмица 2 (приложени като две инжекции по 40 mg в един ден)	80 mg през седмица

* Педиатричните пациенти, които навършат 18 години, докато приемат Hulio, трябва да продължат тяхната предписана поддържаща доза.

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

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

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

Таблица 6: Доза Hulio 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 Hulio, може да бъде приложена натоварваща доза 40 mg за пациенти < 30 kg или 80 mg при пациенти ≥ 30 kg една седмица преди началото на терапията. Липсват данни за употребата на натоварваща доза Hulio при деца на възраст < 6 години (вж. точка 5.2).

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

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

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

Начин на приложение

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

Предлага се 40 mg педиатричен флакон за пациенти, които трябва да приемат по-малко от пълната доза от 40 mg.

4.3 Противопоказания

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

Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Инфекции

Пациентите, приемащи тумор некротизиращ фактор (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 адалимумаб. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до четири месеца, проследяването трябва да продължи през целия този период.

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

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Hulio, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, прилагането на Hulio трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Изисква се повишено внимание, когато лекарите обмислят прилагане на адалимумаб 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 пневмоцистис са съобщавани при пациенти, получаващи адалимумаб.

Другите сериозни инфекции, наблюдавани при клинични проучвания включват пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия. Съобщенията включват 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 случай на белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

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

Ако се диагностицира активна туберкулоза, лечението с Huliо 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 Huliо, и в съответствие с местните препоръки.

Употребата на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Huliо 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 Huliо възникнат признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, изтощение/загуба на тегло, леко повишена температура, апатия).

Други опортюнистични инфекции

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

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

Реактивация на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, е възникнала реактивация на хепатит В. Някои случаи са завършили летално. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с адалимумаб. Препоръчва се консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В, при пациенти, които имат положителен тест за хепатит В инфекция.

Носителите на HBV, които се нуждаят от лечение с Hulio, 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, Hulio трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително адалимумаб, са били свързани с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или рентгенографски данни за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражняват повишено внимание при обмисляне прилагането на адалимумаб 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 обмисли прекратяване на приема на Hulio. 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 Hulio, 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 прилагане на адалимумаб. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Hulio 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 лимфопролиферативни заболявания

В контролираните части на клиничните проучвания с TNF-антагонисти, повече случаи на злокачествени заболявания, включително лимфомы, 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, високо активно възпалително заболяване има повишен фонов риск от развитие на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска. Според настоящите познания, при пациенти лекувани с TNF-антагонист, не може да бъде изключен възможен риск за развитие на лимфомы, левкемия и други злокачествени заболявания.

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които летални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението $\leq$ 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са били лимфомы. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имunosупресия. 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 лимфомы, свързани с адалимумаб, са възникнали при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или 6-меркаптопурин с адалимумаб. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Hulio (вж. точка 4.8).

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

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

В експлораторно клинично проучване, оценяващо прилагането на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), се съобщава за по-голям брой случаи на развитие на злокачествени заболявания, 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 прилагане 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, кървене, бледност), докато са на лечение с адалимумаб. Преустановяването на лечението с Hulio 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 антияло-отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната ваксинация срещу грипен вирус. Няма данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи адалимумаб.

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

На пациентите, на които се прилага адалимумаб може да се поставят всякакъв друг вид ваксини, освен живи ваксини. Прилагането на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва до 5 месеца, след последното приложение на адалимумаб инжекция на майката, по време на бременност.

Застойна сърдечна недостатъчност

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

Автоимунни процеси

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

Едновременно приложение на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

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

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

Хирургия

Налице е ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с адалимумаб. Ако се планира хирургична интервенция трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на адалимумаб, 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 хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа сорбитол (E420).

Пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 0.8 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

Полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка от 40 mg и във всяка предварително напълнена писалка, което е еквивалентно на 1,0 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Комбинацията на адалимумаб и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Комбинацията на адалимумаб и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4).

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 Hulo.

Бременност

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

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на 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 аборт, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са докладвани случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

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

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

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

Кърмене

Ограничената информация от публикуваната литература сочи, че адалимумаб се екскретира в кърмата при много ниски концентрации, като наличието на адалимумаб в кърмата е в концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво на майката. Когато се приема перорално имуноглобулин G, протеините се подлагат на чревна протеолиза и имат ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмените новородени / кърмачета. Следователно адалимумаб 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

Hulio 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 Hulio (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 анкилозиращ спондилит (АС)), псориазис, псориазис, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6 089 пациенти, получаващи адалимумаб и 3 801 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период.

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

Най-често 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.

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

Летални и животозастрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепато-спленален Т-клетъчен лимфом (HSTCL)) 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 системо-органни класове и честота в таблица 7 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системо-органни класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 7: Нежелани реакции

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

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
		(невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾ , Сарком на Капоши
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⁾
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни окончания
	Нечести	Мозъчносъдови инциденти ¹⁾ тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите
	Нечести	Диплопия

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

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
	Редки	Хепатит реактивация на хепатит В ¹⁾ автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност ¹⁾
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ , уртикария, поява на кръвонасядания (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, 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
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)

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия ¹⁾
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
	С неизвестна честота	Повишено тегло ²⁾
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

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

**включително отворените продължения на проучванията

¹⁾ включително данни от спонтанни съобщения

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

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност 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 съобщавани сериозни инфекции (включително летални инфекции, които са възникнали рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или екстрапулмонална хистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиомикоза, пневмоцистис, кандидоза, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите с туберкулоза са възникнали през първите осем месеца след започване на лечението и може да отразяват повторна поява на латентното заболяване.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини по време на 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 93 педиатрични пациенти с експозиция от 65,3 пациентогодини по време на клинично изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с улцерозен колит. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациентогодини, по време на клинично изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основни клинични проучвания на адалимумаб с минимална продължителност от 12 седмици при възрастни пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилитоартрит без рентгенографски данни за АС, псориазис, гноен хидраденит, болестта на 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 *спрямо* 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, сквамозноклетъчният 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 лимфомите е била 0,7 (0,2, 2,7) 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 разширения на проучванията с медианна 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, честотата на спонтанно съобщените злокачествени заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Честотите на спонтанно съобщените немеланомни форми на кожен рак и лимфоми са съответно, приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

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

Автоантитела

При проучвания I - V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания за 11,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб и за 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщени положителни нива в седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с адалимумаб пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориатичен 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 клинични проучвания Фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times$ ULN (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

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

В контролирани 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 ALT $\geq 3 \times$ ULN (горната граница на нормата) настъпва при 0,9% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 0,9% от лекуваните с контрола пациенти.

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

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

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

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

В контролирани проучвания на адалимумаб (начални дози 80 mg в седмица 0, следвани от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици 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 $ALT \geq 3 \times ULN$ са настъпили при 2,4% от пациентите на адалимумаб и при 2,4% от контролните пациенти.

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

За всички показания в клиничните проучвания пациентите с повишени ALT са 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 автоимунен хепатит при пациенти, получаващи адалимумаб.

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана доза-ограничаваща токсичност по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са 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

Hulio 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 (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които предизвикват ремоделиране на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след прилагане 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 на ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на адалимумаб са оценени в пет рандомизирани, двойнослепи и добре контролирани проучвания. Някои пациенти са лекувани с продължителност до 120 месеца.

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

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

Проучване III на РА оценява 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 открито продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб/метотрексат (MTX) през седмица за период до 10 години.

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

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

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

Отговор по ACR

Процентът на лекуваните с адалимумаб пациенти, достигнали отговор 20, 50 и 70 по ACR е бил постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за прилагането на адалимумаб 40 mg през седмица са обобщени в таблица 8.

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

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

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

^b 40 mg адалимумаб прилагани през седмица

^b MTX = метотрексат

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

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

Във фаза III на открито разширение на проучване за РА, степента на отговора по ACR се е задържала при повечето пациенти, които са проследени в продължение на до 10 години. От 207 пациенти, рандомизирани за лечение с адалимумаб 40 mg през седмица, 114 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 5 години. Сред тях 86 пациенти (75,4%) са имали отговор 20 по ACR, 72 пациенти (63,2%) са имали отговор 50 по ACR и 41 пациенти (36%) са имали отговор 70 по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти продължават на 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 на РА, отговор 20 по ACR на пациентите, лекувани с адалимумаб плюс стандартна терапия е статистически значимо по-добър отколкото при пациентите, лекувани с плацебо плюс стандартна терапия ($p < 0,001$).

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

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани с метотрексат, комбинираната терапия с адалимумаб и метотрексат е довела до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в седмица 52, като отговорите са били запазени в седмица 104 (вж. таблица 9).

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

Отговор	MTX n=25 7	Адалимума б n=274	Адалимумаб/MT X n=268	р- стойност а	р- стойност б	р- стойност в
ACR 20						
52 седмица	62,6 %	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 седмиц а	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 а	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 а	28,4 %	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

В откритото продължение на проучване V на РА, при проследяване на пациентите, степента на отговор по ACR се е задържала в продължение на до 10 години. От 542 пациенти, рандомизирани за лечение с адалимумаб 40 mg през седмица, 170 пациенти продължават 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 (CRP) < 2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с адалимумаб. Комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат е била клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапията с адалимумаб ($p < 0,001$) за постигане на по-ниско болестно състояние при пациентите с наскоро диагностициран умерено до тежко изразен ревматоиден артрит. Отговорът в двете рамена на монотерапия е бил сходен ($p = 0,447$). От 342 пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с адалимумаб или комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, които са взели участие в откритото продължение на проучването, 171 пациенти са завършили 10-годишното лечение с адалимумаб. От тях за 109 пациенти (63,7%) се съобщава ремисия на 10-тата година.

Рентгенологичен отговор

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

оценена прогресия в 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 10).

В откритото продължение на проучване III на РА намалението в степента на прогресия на структурните увреждания се е задържало в продължение на 8 и 10 години в подгрупа от пациентите. На 8-та година, 81 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са 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 10: Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

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

^a метотрексат

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

^b въз основа на ранков анализ

^г Joint space narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ скор по Sharp (вж. таблица 11).

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

	MTX n = 257 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб n = 274 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб /MTX n = 268 (95% доверителен интервал)	р-стойност ^a	р-стойност ^b	р-стойност ^b
Общ резултат по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

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

В откритото продължение на проучване V на РА, средната промяна спрямо изходната стойност на 10-та година 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 адалимумаб и комбинирана терапия с адалимумаб/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 оценени, използвайки индекса на инвалидизация от “Въпросника за оценка на здравето” (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани проучвания, чието установяване е било предварително уточнена първична крайна точка в седмица 52 при проучване III на РА. Всички дозировки/схеми на прилагане на адалимумаб в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрене в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано в седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на прилагане на адалимумаб във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и със статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

В проучване III на РА, повечето пациенти, при които е постигнато подобрене във физическата активност и са продължили лечението, подобренето 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 подобренето се е задържало през цялото това време.

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

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 (средната изходна оценка 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 заболяването антиревматични лекарствени продукти и 37 пациенти (9,4%) – с глюкокортикоиди. Слепият 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 на АС при 315 пациенти, резултатите са показали статистически значимо подобрение 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 12).

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

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

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

^a Оценки при анкилозиращ спондилит ASAS

^b Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

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 на АС при 82 възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

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

Проучване nr-axSpA I

При проучването nr-axSpA I адалимумаб 40 mg през седмица е бил оценен при 185 пациенти в рандомизирано, 12-седмично двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с активен nr-axSpA (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath (BASDAI)] е 6,4 за пациенти, лекувани с адалимумаб и 6,5 за тези на плацебо), които са имали неадекватно повлияване или непоносимост към ≥ 1 нестероидни противовъзпалителни средства или с противопоказание за НСПВС.

На изходно ниво, тридесет и три (18%) пациенти са лекувани съпътстващо с болест-модифициращи антиревматични лекарства и 146 (79%) пациенти с НСПВС. Двойнослепият период е последван от отворен период, по време на който пациентите получават подкожно адалимумаб 40 mg през седмица, допълнително до 144 седмици. Резултатите в седмица 12 показват статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на активен nr-axSpA, при пациенти, лекувани с адалимумаб, в сравнение с плацебо (таблица 13).

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

Двойносляпо проучване 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,и}	-0.2	-1.8**

^a Оценка на Международно дружество по спондилоартрит

^b Bath индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит

^в Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит

^г Средна промяна от изходното ниво

^д n = 91 плацебо и n = 87 адалимумаб

^е Високочувствителен С-реактивен протеин (mg/L)

^ж n = 73 плацебо и n = 70 адалимумаб

^з Сдружение за изследване на анкилозиращ спондилоартрит в Канада

^и n = 84 плацебо и адалимумаб

^и n = 82 плацебо и n = 85 адалимумаб

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

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

Намаляване на възпалението

Значително 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 крайният резултат на HAQ-S, и при SF-36 резултат на физическата компонента (PCS), в сравнение с плацебо. Подобряване на качеството

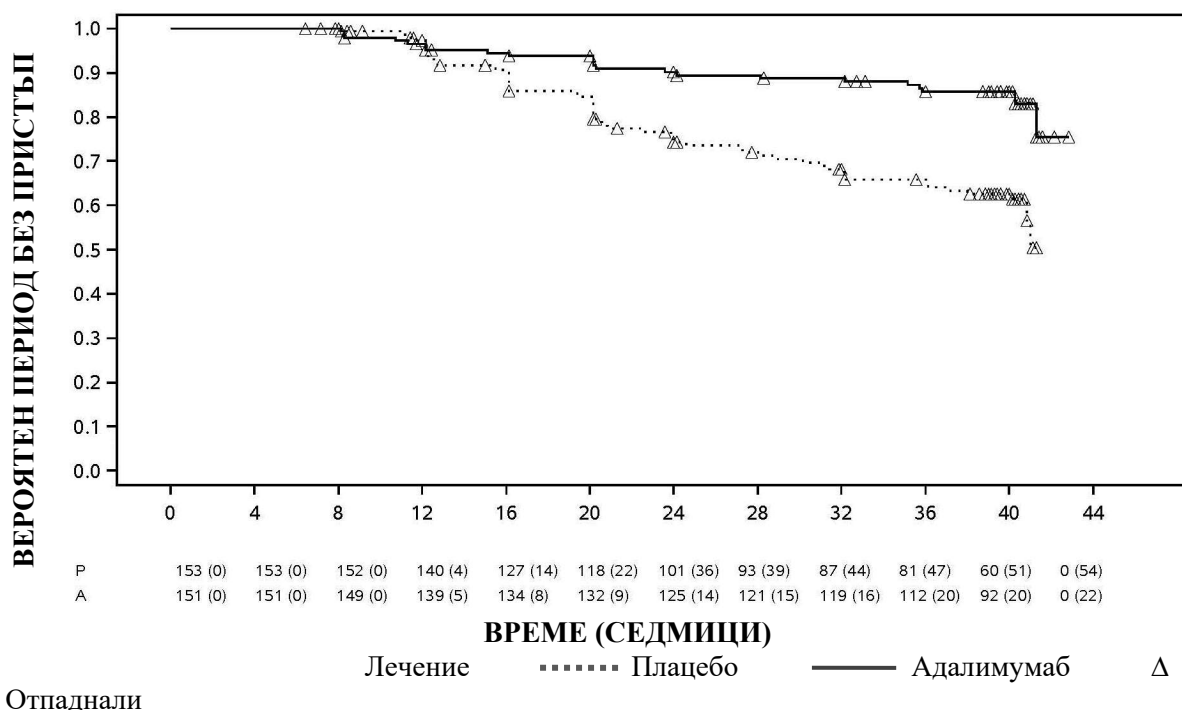
на живот и физическата активност е било поддържано по време на открито продължение до седмица 156.

Проучване nr-axSpA II

673 пациенти с активен nr-axSpA (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath (BASDAI) е 7.0] с неадекватен отговор към ≥ 2 НСПВС или непоносимост или противопоказание за НСПВС са включени в открития период на проучването nr-axSpA II, през който 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 последствие са рандомизирани да получават или продължение на лечението с адалимумаб 40 mg през седмица ($N = 152$), или плацебо ($N = 153$) за допълнителен период от 40 седмици в условията на двойно-сляп плацебо-контролиран период (обща продължителност на проучването 68 седмици). На пациентите с пристъп на болестта по време на двойно-слепия период е разрешено спасително лечение с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на минимум 12 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност е делът на пациенти без пристъп на болестта до Седмица 68 от проучването. Пристъп по определение е оценка по $ASDAS \geq 2.1$ при две последователни посещения през период от четири седмици. По-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: Графики по 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 лечение със спасително прилагане на адалимумаб, като от тях 37 (56,9%) се връщат в ремисия ($ASDAS < 1,3$) след 12-седмично възобновяване на лечението в открито проучване.

До седмица 68 пациентите, получаващи продължително лечение с адалимумаб, показват статистически значимо по-голямо подобрене 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 14).

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

Двойно-сляпо Отговор в Седмица 68	Плацебо N=153	Адалимумаб N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a частична ремисия	26,8%	42,1%**
ASDAS ^b неактивно заболяване	33,3%	57,2%***
Частичен пристъп ^г	64,1%	40,8%***

^a Оценка на Международно дружество по спондилоартрит

^b 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 на ПсА. Проучване I на 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 на ПсА с 12-седмична продължителност, е обхванало 100 пациенти, с недостатъчен отговор към терапия с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти. При приключване и на двете проучвания, 383 пациенти са били включени в открито продължение на проучването, в което е прилагана 40 mg адалимумаб през седмица.

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

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

Отговор	Проучване I на ПсА		Проучване II на ПсА	
	Плацебо N = 162	Адалимумаб N = 151	Плацебо N = 49	Адалимумаб N = 51
ACR 20				
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 на ПсА са били сходни със и без съпътстващо лечение с метотрексат.

ACR отговорите са поддържани при отвореното продължение на проучването до 136 седмици.

В проучванията за 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 физичните функции, оценено по HAQ и Кратката форма на изследването върху здравето (SF 36), в сравнение с пациентите на плацебо, на седмица 24. Подобряването на физичните функции е продължило и през откритото продължение до седмица 136.

Псориазис

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучвани при възрастни пациенти с хроничен псориазис с плаки (засягане $\geq 10\%$ площ от повърхността на тялото (BSA) и PASI ≥ 12 или ≥ 10), които са кандидати за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, двойнослепи проучвания. 73% от пациентите, включени в проучванията I и II, са получили 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).

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

В проучване II на псориазис (CHAMPION) се сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо метотрексат и плацебо при 271 пациенти. Пациентите получават плацебо, начална доза MTX 7,5 mg, след това дозата се повишава до седмица 12 с максимална доза от 25 mg или начална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) в продължение на 16 седмици. Липсват данни, сравняващи

адалимумаб и MTX след 16 седмици на терапия. При пациентите, получаващи MTX, които достигнат $\geq$ PASI 50 отговор на седмица 8 и/или 12, дозата не се повишава по-нататък. Във всички групи на лечение средният изходен PASI скор е 19,7, а изходният PGA скор варира от „лек“ (<1%) до „умерен“ (48%) до „тежък“ (46%) до „много тежък“ (6%).

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

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

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

	Плацебо N = 398 n (%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: чисто/минимално	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Процентът пациенти, достигнали PASI 75 отговор, са изчислени като коригирана по центъра честота

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

Таблица 17: Ps проучване II (CHAMPION) резултати от ефикасността след 16 седмици

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

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

^б $p < 0,001$ адалимумаб спрямо метотрексат

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

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

В проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са респондери с PASI 75 и са рандомизирани отново за получаване на плацебо на седмица 33, в сравнение с 5%, продължаващи на адалимумаб, $p < 0,001$, са получили „загуба на адекватен отговор“ (PASI скор след седмица 33 и на или преди седмица 52, водещ до $<$ PASI 50 отговор по отношение на изходното ниво с минимално повишение от 6 точки на PASI скор по отношение на седмица 33). Съответно 38% (25/66) и 55% (36/66) от пациентите, загубили адекватния отговор след повторното рандомизиране за получаване на плацебо които след това са се включили в откритото продължение на клиничното изпитване, са възстановили PASI 75 отговор след 12 и 24 седмици от повторното лечение.

Общо 233 респондери с PASI 75 на седмица 16 и седмица 33 са получили непрекъсната терапия с адалимумаб за 52 седмици в Проучване I на псориазис и са продължили с открито лечение с адалимумаб в откритото продължение на клиничното изпитване. Честотата на отговор PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ при тези пациенти е съответно 74,7% и 59,0% след още 108 седмици открита терапия (общо 160 седмици). В един анализ, в който всички пациенти, отпаднали от проучването поради нежелани събития или липса на ефикасност, или които са повишили дозата, се считат за нереспондери, честотата на отговор PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ при тези болни е съответно 69,6% и 55,7% след допълнителни 108 седмици на открита терапия (общо 160 седмици).

Общо 347 стабилни респондери участват в оценката на оттегляне от терапията и повторно лечение в открито продължение на проучването. По време на периода на оттегляне симптомите на псориазиса се възобновяват с времето, с медиана на време до рецидива (понижаване на PGA до „умерен“ или „влошаване“) от приблизително 5 месеца. Никой от тези пациенти не е получил ребаунд ефект по време на периода на оттегляне. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са включени в периода на повторно лечение, имат отговор PGA „чисто“ или „минимално“ след 16 седмици на повторно лечение, независимо дали са имали рецидив по време на оттеглянето (съответно 69,1% [123/178] и 88,8% [95/107] при пациентите със и без рецидив по време на периода на оттегляне). По време на повторното лечение е наблюдаван профил на безопасност, подобен на този преди оттеглянето.

Отбелязва се значимо подобрене от изходното ниво на седмица 16 в сравнение с плацебо (проучвания I и II) и с MTX (Проучване II) в DLQI (Dermatology Life Quality Index). В проучване I, подобренето на физическата и психическата компонента на сборните скорове на SF-36 също е значимо в сравнение с плацебо.

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

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

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от откритата терапия с адалимумаб за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноктите включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж таблица 18). Адалимумаб показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата ($BSA \geq 10\%$ (60% от пациентите) и $BSA < 10\%$ и $\geq 5\%$ (40% от пациентите)).

Таблица 18: Ps Проучване IV - резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

Крайна точка	Седмица 16		Седмица 26		Седмица 52
	Плацебо-контролирано		Плацебо-контролирано		Открито
	Плацебо N = 108	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 109	Плацебо N = 108	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 109	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F чисто/минимално и $\geq$ 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.

Гноен хидраденит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и при едно отворено разширено проучване при възрастни пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ), които са имали непоносимост, противопоказание или неадекватен отговор към най-малко 3-месечен пробен период на системна антибиотична терапия. Пациентите в HS-I и HS-II са били със заболяване степен II или III по Hurley, с най-малко 3 абсцеса или възпалителни възли.

Проучването HS-I (PIONEER I) оценява 307 пациенти с 2 периода на лечение. През период А пациентите са получавали плацебо или адалимумаб при начална доза 160 mg в седмица 0, 80 mg в седмица 2, и 40 mg всяка седмица, започвайки от 4-та седмица до седмица 11. Съпътстващата употреба на антибиотици не е разрешена по време на проучването. След 12-седмично лечение пациентите, които са получавали адалимумаб през период А, са били повторно рандомизирани през период Б в 1 от 3-те групи 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 през период А, са получавали адалимумаб 40 mg всяка седмица в период Б.

Проучване HS-II (PIONEER II) оценява 326 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите са получавали плацебо или адалимумаб при начална доза 160 mg на седмица 0, 80 mg на седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от 4-та седмица до седмица 11. По време на проучването 19,3% от пациентите са продължили пероралната терапия с антибиотици, която са получавали при изходното ниво. След 12-седмично лечение пациентите, които са получавали адалимумаб през период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 от 3-те групи лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са били рандомизирани на плацебо в период А, са започнали да получават плацебо в период Б.

Пациентите, участващи в проучвания HS-I и HS-II, са били подходящи за участие в едно отворено разширено проучване, което адалимумаб 40 mg се е прилагала всяка седмица. Средната експозиция на адалимумаб при всички популации е била 762 дни. По време на всичките 3 проучвания пациентите са правели ежедневно локално антисептично почистване.

Клиничен отговор

Намаляването на възпалителните лезии и предотвратяването на влошаването на абсцесите и дренирането на фистулите са оценени с помощта 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 дрениращи фистули в сравнение с изходното ниво). Намаляване на свързаната с ГХ кожна болка е оценена с помощта на числова скала за оценка при пациенти, които са влезли в проучването с първоначален изходен резултат 3 или по-голям, по скала от 11 точки.

Значително по-висок процент от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с тези на плацебо, постигат HiSCR в седмица 12. Значително по-висок процент от пациентите в проучването HS-II имат клинично значимо намаление на свързаната с ГХ кожна болка в седмица 12 (вж. таблица 19). Пациентите, лекувани с адалимумаб, имат значимо намален риск от обостряне на заболяването по време на началните 12 седмици от лечението.

Таблица 19: Резултати за ефикасност след 12 седмици, проучвания HS I и II

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

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, адалимумаб в сравнение с плацебо

^a Сред всички рандомизирани пациенти.

^b Сред пациентите със свързана с ГХ оценка на кожната болка на изходното ниво ≥ 3, на базата на числова скала за оценка 0 – 10; 0 = без кожна болка, 10 = кожна болка, толкова силна колкото можете да си представите.

Лечението с адалимумаб 40 mg всяка седмица значимо намалява риска от влошаване на абсцесите и дрениращите фистули. Приблизително два пъти по-голям процент от пациентите в плацебо групата през първите 12 седмици на проучванията HS-I и HS-II, в сравнение с тези в групата на адалимумаб, са имали влошаване на абсцесите (съответно 23,0% спрямо 11,4%) и на дрениращите фистули (съответно 30,0 % спрямо 13,9%).

По-големи подобрения са били демонстрирани в седмица 12 спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо, по отношение на специфичното за кожата качество на живот, свързано със здравето, измерено чрез дерматологичния индекс за качеството на живот (DLQI; проучвания HS-I и HS-II), общото удовлетворение на пациента от медикаментозното лечение, измерено с въпросник за удовлетвореността от лечението с медикаменти (TSQM; проучвания HS-I и HS-II), и физическото здраве, измерено чрез физическия компонент от общата оценка SF-36 (проучване HS-I).

При пациенти на лечение с адалимумаб 40 mg всяка седмица, които са с поне частичен отговор в 12 седмица, степента на HiSCR в седмица 36 е била по-висока при тези от тях, които продължават с адалимумаб всяка седмица, отколкото при пациентите, при които честотата на приложение е намалена до през седмица, или при тези, при които лечението е прекратено (вж. таблица 20).

Таблица 20: Дял на пациентите^a, постигнали HiSCR^b в седмици 24 и 36 след назначаване в седмица 12 на лечение с адалимумаб всяка седмица

	Плацебо (оттегляне на лечението) N = 73	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 70	Адалимумаб 40 mg всяка седмица 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 всяка седмица след 12 седмици лечение.

^b Пациентите, отговарящи на определените от протокола критерии за загуба на отговор или липса на подобрене, са били задължени да прекратят участието си в проучванията и са отчетени като неповлияващи се.

Сред пациентите, които са имали поне частичен отговор в седмица 12 и които са получавали продължителна терапия с адалимумаб всяка седмица, степента на HiSCR в 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 седмица 12 на проучванията HS-I и HS-II, степента на HiSCR 12 седмици след повторно въвеждане на адалимумаб 40 mg всяка седмица се връща на нива, близки до тези, наблюдавани преди прекратяването (56,0%).

Болест на Crohn

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

Индукцирането 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 (намаление на CDAI ≥ 70) в седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в седмица 4. Кортикостероиди конуса е разрешено след седмица 8.

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

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

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

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

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

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

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

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

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

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

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

Качество на живот

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

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (резултат/скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски подрезултат от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

При проучване UC-I, 390 пациенти, които не са получавали лечение с TNF-антагонисти са рандомизирани на плацебо в седмици 0 и 2, на 160 mg адалимумаб в седмица 0, последвано от 80 mg 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, и 246 пациенти са получавали плацебо. Като клинични резултати са оценени влизането в ремисия в седмица 8 и поддържането на ремисия в Седмица 52.

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

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

Таблица 23 Отговор, ремисия и заздравяване 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%*
Заздравяване 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 заздравяване на лигавиците	11%	19%*

Клинична ремисия е с резултат по Mayo ≤ 2 , без подрезултат > 1 ;

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

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

** $p < 0,001$ за чифтното 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 заздравяване на лигавицата и 20% са били в ремисия без стероиди ≥ 90 дни.

Приблизително 40% от пациентите в проучване UC-II са били с неуспешна предшестваща 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 продължение на проучването (UC III). След тригодишна терапия с адалимумаб 75% (301/402) продължават да са в клинична ремисия според частичния скор по Mayo.

Честота на хоспитализация

По време на 52-седмичните проучвания UC-I и UC-II са наблюдавани по-ниски честоти на хоспитализация без значение от причината, както и хоспитализации, свързани с UC за рамото на 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 задължителна схема на намаляване на дозата, с пълно прекратяване на кортикостероидното лечение до седмица 15.

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващ хронично лечение с кортикостероиди (преднизон през устата, 10 до 35 mg/ден), за да се контролира тяхното заболяване. Впоследствие пациентите са преминали на задължителна схема на намаляване на дозата, с пълно спиране на кортикостероидното лечение до седмица 19.

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

Пациентите, приключили участието си в проучвания UV I и UV II, отговарят на условията за включване в неконтролирано дългосрочно продължение на проучването с първоначално планирана продължителност 78 седмици. На пациентите 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 24). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб по отношение на степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. фигура 2).

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

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

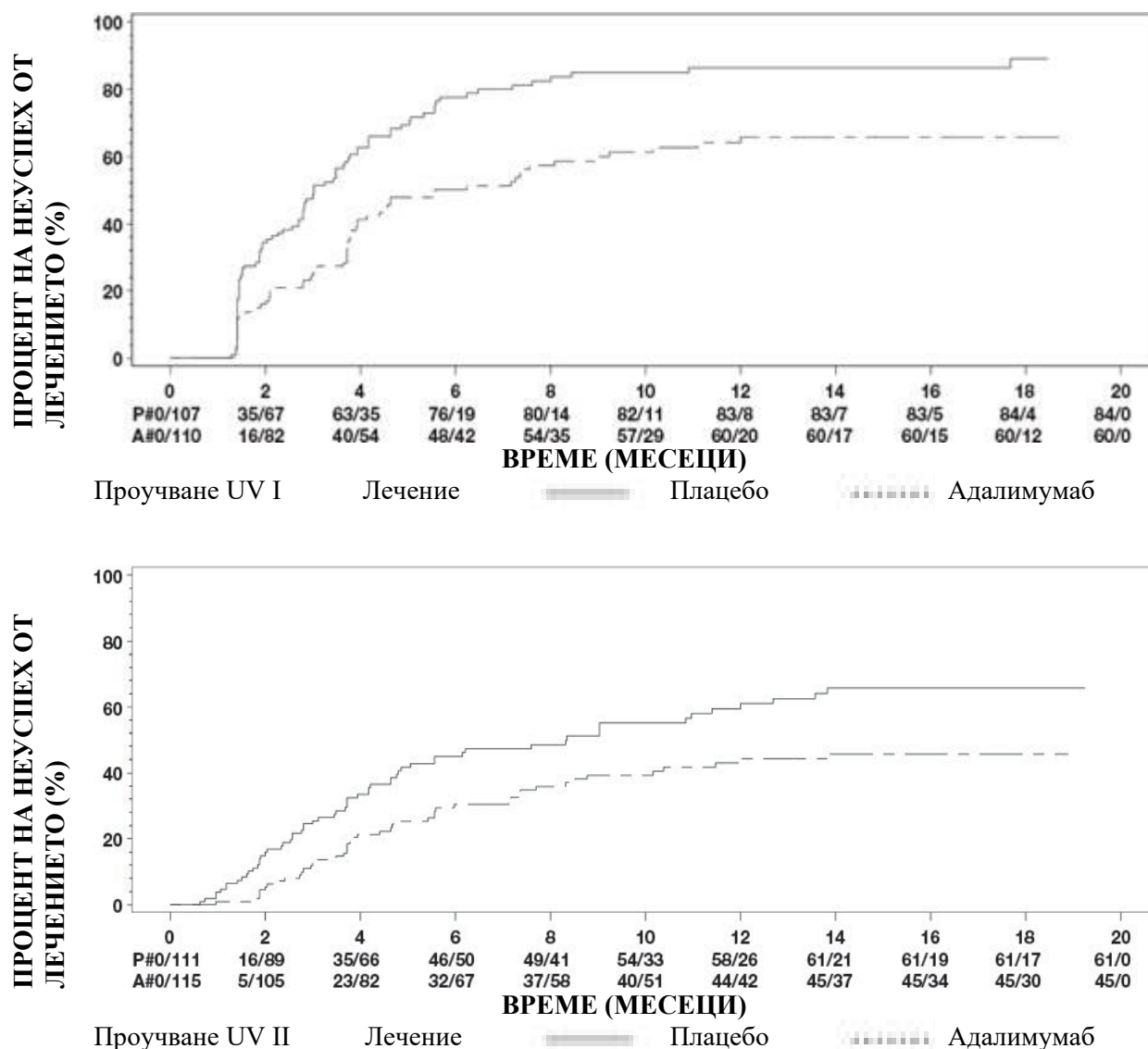
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

^a KP (коефициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни 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 от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)



Забележка: P# = Плацебо (брой събития/брой в риск); A# = адалимумаб (брой събития/брой в риск).

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

От 424 пациенти, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 60 пациенти се считат за неподходящи за участие (напр. поради отклонения или поради вторични усложнения на диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 364 пациенти, 269 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

прекръват участието си, 18% са прекратили поради нежелани събития, а 8% - поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

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

Имуногенност

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

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

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

пЮИА-I

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

Таблица 25: Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимумаб по време на фазата OL I

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

Пациентите, показващи педиатричен отговор 30 по ACR (Американския колеж по радиология) в седмица 16, са били преценени като подходящи за рандомизиране в двойнослепата (DB) фаза

и са приемали или адалимумаб 24 mg/m² до максимум от 40 mg, или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо 30% влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, ≥ 2 активни стави и надхвърлящо 30% подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение.

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

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

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

^b p = 0,015

^c 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 прилагане на адалимумаб. Вземайки предвид тези резултати, адалимумаб се препоръчва в комбинация с MTX и като монотерапия при пациенти, при които прилагането 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 (НСПВС).

PedACR30 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 PedACR50/70/90 отговор на 12-тата и на 24 –тата седмица са съответно 90,3%/61,3%/38,7% и 83,3%/73,3%/36,7%. Сред тези,

които са отговорили на лечението (педиатричният ACR30) на 24 –тата седмица (n = 27 от 30 пациенти), педиатричните ACR30 отговори са поддържани до 60 седмици в OLE фаза при пациенти, които са получавали 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 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. Подобреното в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до седмица 156 при 26 от 31(84%) пациенти в групата на адалимумаб, останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Ефикасността на адалимумаб е оценявана в едно рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване на 114 педиатрични пациенти от 4-годишна възраст с тежък хроничен псориазис с плаки (определен по обща оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) със засягане ≥ 4 или $> 20\%$ BSA, или засягане $> 10\%$ BSA с много плътни лезии, или по псориазична област и индекс на тежест (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 20 , или ≥ 10 с клинично значимо засягане на лицето, гениталиите или ръцете/ стъпалата), който се контролира недостатъчно с локална терапия и хелиотерапия или фототерапия.

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

Таблица 27: Резултати за ефикасност при педиатричен псориазис с плаки след 16 седмици

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

^a MTX = метотрексат

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

^b P = 0,083, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX

Пациентите които достигат PASI 75 и PGA „чисто” или „минимално”, се оттеглят от лечението до 36 седмици и се проследяват за загуба на контрол на заболяването (т.е. влошаване на PGA с най-малко 2 степени). Пациентите са лекувани след това с адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица

в продължение на още 16 седмици, като честотата на отговор, наблюдавана по време на повторното лечение е подобна на тази през предшестващия двойносляп период: PASI 75 отговор при 78,9% (15 от 19 лица) и PGA „чисто” или „минимално” при 52,6% (10 от 19 лица)

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

Гноен хидраденит при юноши

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

В седмица 4, участниците са рандомизирани 1:1, въз основа на телесното си тегло или по време на ниската доза или по време на стандартната доза на поддържащата схема, както е показано в таблица 28.

Таблица 28: Поддържаща схема

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

Резултати за ефикасност

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

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

Таблица 29: Педиатрично проучване на CD PCDAI Клинична ремисия и отговор

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

* р стойност за Стандартната доза *спрямо* Ниската доза

Таблица 30: Педиатрично проучване 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	Р стойност ¹
Прекратили кортикостероидите	N = 33	N = 38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N = 60	N = 57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N = 15	N = 21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ р стойност за стандартната доза *спрямо* ниската доза.

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

³ определена като затваряне на всички фистули, които са първоначално установени за поне две последователни визити след изходно ниво

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

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

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

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

На седмица 8, 62 пациенти, при които е наблюдаван клиничен отговор съгласно Частичен скор по Mayo (Partial Mayo Score, PMS); дефиниран като понижение на PMS ≥ 2 точки и $\geq 30\%$ от изходното ниво), са рандомизирани равно да получават двойно-сляпо поддържащо лечение с адалимумаб при доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица, или поддържаща доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица. Преди промяната на дизайна на проучването 12 допълнителни пациенти, при които е наблюдаван клиничен отговор според PMS, са рандомизирани да получават плацебо, но не са включени в потвърдителния анализ на ефикасността.

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

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

Резултати за ефикасността

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

Честотите на клинична ремисия според PMS на седмица 8 за пациентите във всяка двойно-сляпа индукционна група с адалимумаб са представени в Таблица 31.

Таблица 31: Клинична ремисия според PMS на 8 седмици

	Адалимумаб^a Максимално 160 mg на седмица 0/плацебо в седмица 1 N = 30	Адалимумаб^{b, в} Максимално 160 mg на седмица 0 и седмица 1 N = 47
Клинична ремисия	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на седмица 0, плацебо на седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на седмица 2		
^b Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на седмица 0 и седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на седмица 2		
^в Не включва открит индукционна доза адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на седмица 0 и седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на седмица 2		
Забележка 1: И двете индукционни групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на седмица 4 и седмица 6		
Забележка 2: При пациентите с липсващи стойности на седмица 8 се счита, че не са удовлетворили крайната точка		

На седмица 52 клинична ремисия според FMS при пациентите с отговор на седмица 8, клиничен отговор според FMS (дефиниран като понижение на скор по Mayo ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ от изходното ниво) при пациентите с отговор на седмица 8, оздравяване на лигавицата според FMS (дефинирано като ендоскопски подскор по Mayo ≤ 1) при пациентите с отговор на седмица 8, клинична ремисия според FMS при пациентите с ремисия на седмица 8 и дялът на участниците с ремисия без кортикостероиди според FMS при пациентите с отговор на седмица 8 са оценени при пациентите, които получават адалимумаб в двойно-сляпо максимално 40 mg през седмица (0,6 mg/kg) и максимално 40 mg всяка седмица (0,6 mg/kg) поддържащи дози (Таблица 32).

Таблица 32: Резултати за ефикасността на 52 седмици

	Адалимумаб^a Максимално 40 mg през седмица N = 31	Адалимумаб^b Максимално 40 mg всяка седмица N = 31
Пациенти с клинична ремисия на седмица 8 според PMS	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Пациенти с клиничен отговор на седмица 8 според PMS	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Заздравяване на лигавицата на седмица 8 с отговор според PMS	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Пациенти с клинична ремисия на седмица 8 според PMS	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Пациенти с ремисия без кортикостероиди на седмица 8 според PMS ^b	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

^a Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица
^b Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица
^b При пациенти, получаващи съпътстващи кортикостероиди на изходното ниво
Забележка: Пациентите, които са с липсващи стойности на седмица 52 или са рандомизирани да получават повторно индукционно, или поддържащо лечение се считат за такива без отговор за крайните точки на седмица 52

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

Таблица 33: Резултати за изследователски крайни точки според PUCAI

	Седмица 8	
	Адалимумаб^a Максимално 160 mg на Седмица 0/плацебо на Седмица 1 N = 30	Адалимумаб^{b,b} Максимално 160 mg на Седмица 0 и Седмица 1 N = 47
Клинична ремисия според PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Клиничен отговор според PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
Пациенти с клинична ремисия според PUCAI на Седмица 8 според PMS	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Пациенти с клиничен отговор според PUCAI на Седмица 8 според PMS	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^a Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) през седмица 0, плацебо на седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на седмица 2

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

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

^г Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица

^д Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица

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

Забележка 2: При пациентите с липсващи стойности през седмица 8 се счита, че не са удовлетворили крайните точки

Забележка 3: Пациентите, които са с липсващи стойности на седмица 52 или са рандомизирани да получават повторно индукционно, или поддържащо лечение се считат за такива без отговор за крайните точки на седмица 52

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

Качество на живот

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

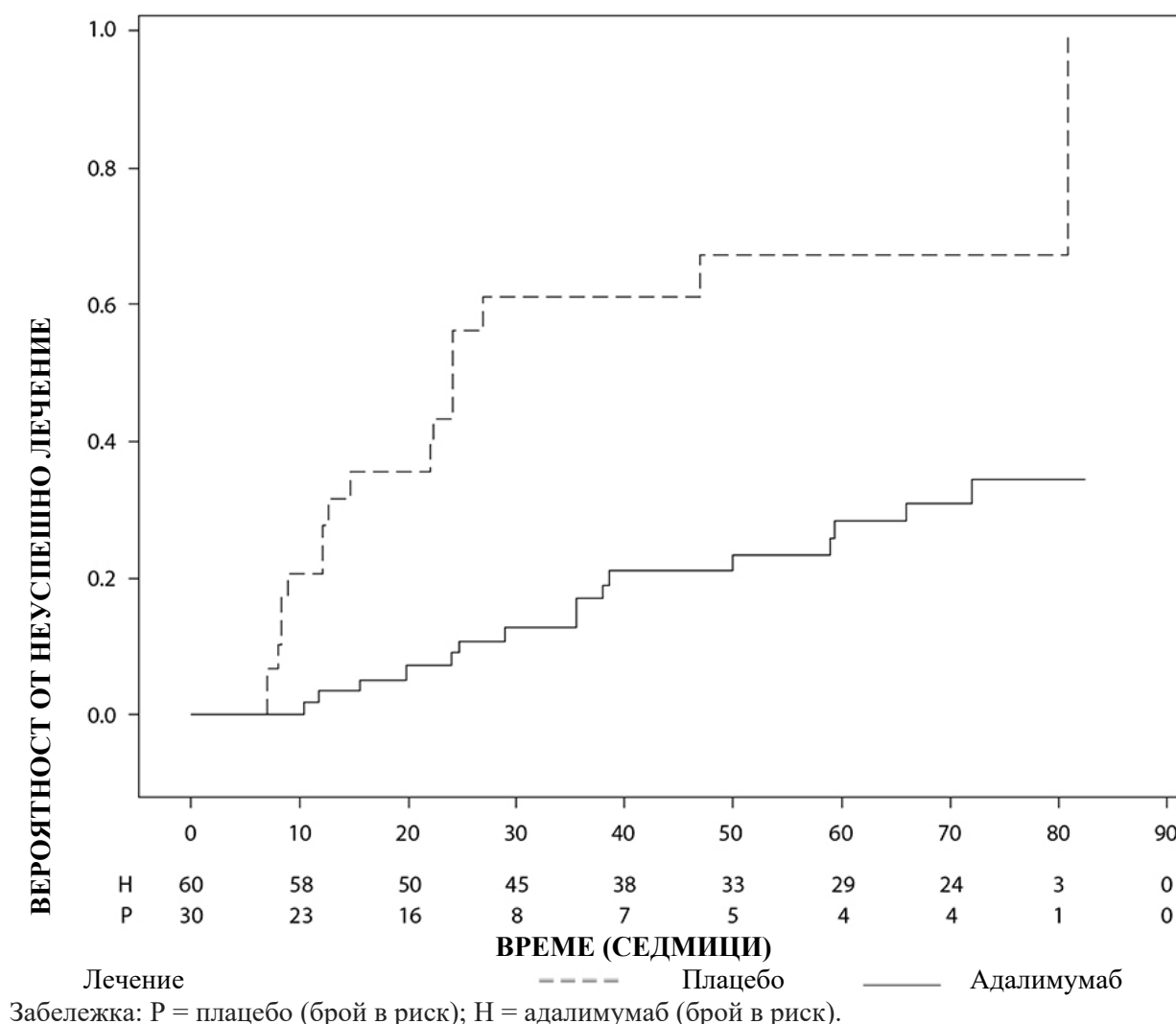
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите 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 от лечението". Критериите, определящи неуспеха от лечението, са влошаване или продължително неповлияване на очното възпаление, частично подобрение с развитие на други продължителни съпътстващи заболявания на очите или влошаване на съпътстващите очни заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарствени продукти и преустановяване на лечението за продължителен период от време.

Клиничен отговор

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

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



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на единична доза от 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Средната абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след еднократна подкожна доза от 40 mg, е била 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е вариал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е вариал между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е било 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 µg/ml (без съпътстващо прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 µg/ml (при съпътстващо прилагане на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в стационарното състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

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

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст 2 до < 4 години или на възраст 4 години и повече, с тегло < 15 kg, лекувани с адалимумаб 24 mg/m², средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в стационарно състояние са били 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и 7,9 ± 5,6 µg/ml (71.2% CV) при съпътстващо прилагане на метотрексат.

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

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

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

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

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

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

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

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в открито проучване в седмици 0 и 2, в зависимост от

граничната стойност на телесното тегло от 40 kg. В седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица) в групи на поддържащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната стойност ($\pm$ SD) на най-ниските концентрации на серумния адалимумаб, постигнати в седмица 4 са $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

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

При пациенти с улцерозен колит, натоварваща доза от 160 mg адалимумаб в седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб в седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 μ 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 стационарни минимални нива от приблизително 8 μ g/ml.

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

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

Експозицията на адалимумаб при пациенти с педиатричен увеит се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Няма данни за клинична експозиция при прилагане на натоварваща доза при деца 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 и УК).

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

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

Връзката експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен псориазис с плаки е установена съответно за PASI 75 и PGA "чисто" или "минимално". PASI 75 и PGA "чисто" или "минимално" нарастват с

нарастването на концентрациите на адалимумаб, и двата при сходна установена ЕС50 приблизително 4,5 µg/ml (съответно 95% ИД 0,4-47,6 и 1,9-10,5).

Елиминиране

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

Чернодробно или бъбречно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Мононатриев глутамат
Сорбитол (E420)
Метионин
Полисорбат 80
Хлороводородна киселина (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

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка за еднократна употреба Hulo може да се съхраняват при температура до максимум 25 °C за период до 8 седмици. Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка трябва да бъдат защитени от светлина и да бъдат изхвърлени, ако не се използват в рамките на 8-седмичния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Hulo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Hulo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен предпазител на иглата. Спринцовката е изработена от циклоолефинов полимер със запушалка (хлоробутилова гума) и игла (неръждаема стомана) с капачка на иглата (полимер от бутил/диен и полипропилен).

Опаковки с:

- 1 предварително напълнена спринцовка (с 2 тампона, напоени със спирт)
- 2 предварително напълнени спринцовки (с 2 тампона, напоени със спирт)
- 4 предварително напълнени спринцовки (с 4 тампона, напоени със спирт)
- 6 предварително напълнени спринцовки (с 6 тампона, напоени със спирт)
- 1 предварително напълнена спринцовка
- 2 предварително напълнени спринцовки
- 4 предварително напълнени спринцовки
- 6 предварително напълнени спринцовки

Hulo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Hulo 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка съдържа предварително напълнена спринцовка. Спринцовката в писалката е изработена от циклоолефинов полимер със запушалка (хлоробутилова гума) и игла (неръждаема стомана) с капачка на иглата (полимер от бутил/диен и полипропилен).

Опаковки с:

- 1 предварително напълнена писалка (с 2 тампона, напоени със спирт)
- 2 предварително напълнени писалки (с 2 тампона, напоени със спирт)
- 4 предварително напълнени писалки (с 4 тампона, напоени със спирт)
- 6 предварително напълнени писалки (с 6 тампона, напоени със спирт)
- 1 предварително напълнена писалка
- 2 предварително напълнени писалки
- 4 предварително напълнени писалки
- 6 предварително напълнени писалки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hulio 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/18/1319/001 (с тампони, напоени със спирт)

EU/1/18/1319/002 (с тампони, напоени със спирт)

EU/1/18/1319/003 (с тампони, напоени със спирт)

EU/1/18/1319/011

EU/1/18/1319/012

EU/1/18/1319/013

EU/1/18/1319/014 (с тампони, напоени със спирт)

EU/1/18/1319/015

Hulio 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/18/1319/004 (с тампони, напоени със спирт)

EU/1/18/1319/005 (с тампони, напоени със спирт)

EU/1/18/1319/006 (с тампони, напоени със спирт)

EU/1/18/1319/016

EU/1/18/1319/017

EU/1/18/1319/018

EU/1/18/1319/019 (с тампони, напоени със спирт)

EU/1/18/1319/020

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

Дата на първо разрешаване: 17 септември 2018

Дата на последно подновяване: 03 август 2023 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

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

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Япония

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ирландия

Отпечатаната листовка за пациента на лекрствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаване на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

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

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Huliо във всяка държава членка, Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата. Обучителната програма съдържа Напомняща Карта на Пациента.

Напомнящите карти на пациента (за възрастни и педиатрични пациенти) трябва да съдържа следните важни елементи:

- сериозни инфекции
- туберкулоза
- рак
- проблеми с нервната система
- ваксинации

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hulio 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимуаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: мононатриев глутамат, сорбитол (E420), метионин, полисорбат 80, хлороводородна киселина и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

2 предварително напълнени спринцовки

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

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Само за еднократно приложение.

За педиатрична 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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ирландия
D13 R20R

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1319/009 1 опаковка
EU/1/18/1319/010 2 опаковки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

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

Hulio 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 МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hulio 20 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,4 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ – ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЙ ПРОДУКТ

Hulio 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флакон от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: мононатриев глутамат, сорбитол (E420), метионин, полисорбат 80, хлороводородна киселина и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

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

[Текст, показан на подложката вътре в кутията:]

Hulio

Флакон

Спринцовка за инжекции

Игла

Адаптор за флакон

Листовка за пациента

Тампони, напоени със спирт

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

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Всяка опаковка е само за еднократно приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да са съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ирландия
D13 R20R

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1319/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

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

Hulio 40 mg/0.8 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – ГРУПОВА ОПАКОВКА ФЛАКОНИ (C BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hulio 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: мононатриев глутамат, сорбитол (E420), метионин, полисорбат 80, хлороводородна киселина и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 2 опаковки по 1 флакон всяка

Всяка опаковка съдържа:

1 флакон

1 стерилна спринцовка

1 стерилна игла

1 стерилен адаптор за флакон

2 тампона, напоени със спирт

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

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Всяка опаковка е само за еднократно приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ирландия
D13 R20R

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1319/007 2 флакона (2 опаковки по 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

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

Hulio 40 mg/0.8 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ – ГРУПОВА ОПАКОВКА ФЛАКОНИ (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hulio 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор
адалимуаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Флакон от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимуаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: мононатриев глутамат, сорбитол (E420), метионин, полисорбат 80, хлороводородна киселина и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон
1 стерилна спринцовка
1 стерилна игла
1 стерилен адаптор за флакон
2 тампона, напоени със спирт
Част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

[Текст, показан на подложката вътре в кутията:]

Hulio
Флакон
Спринцовка за инжекции
Игла
Адаптор за флакон
Листовка за пациента
Тампони, напоени със спирт

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

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Само за еднократно приложение.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ирландия
D13 R20R

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1319/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

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

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hulio 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор
адалимуаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,8 ml

6. ДРУГО

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hu1io 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: мононатриев глутамат, сорбитол (E420), метионин, полисорбат 80, хлороводородна киселина и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка, 2 тампона, напоени със спирт
2 предварително напълнени спринцовки, 2 тампона, напоени със спирт
4 предварително напълнени спринцовки, 4 тампона, напоени със спирт
6 предварително напълнени спринцовки, 6 тампона, напоени със спирт
1 предварително напълнена спринцовка
2 предварително напълнени спринцовки
4 предварително напълнени спринцовки
6 предварително напълнени спринцовки

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

Преди употреба прочетете листовката.
Подкожно приложение

Само за еднократно приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ирландия
D13 R20R

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1319/001 опаковка от 1 (с тампони, напоени със спирт)
EU/1/18/1319/002 опаковка от 2 (с тампони, напоени със спирт)
EU/1/18/1319/003 опаковка от 6 (с тампони, напоени със спирт)
EU/1/18/1319/011 опаковка от 1
EU/1/18/1319/012 опаковка от 2
EU/1/18/1319/013 опаковка от 4
EU/1/18/1319/014 опаковка от 4 (с тампони, напоени със спирт)
EU/1/18/1319/015 опаковка от 6

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

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

Hulio 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

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

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hulio 40 mg инжекция
адалимуаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,8 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ – ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hulio 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: моносодриев глутамат, сорбитол (E420), метионин, полисорбат 80, хлороводородна киселина и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка, 2 тампона, напоени със спирт
2 предварително напълнени писалки, 2 тампона, напоени със спирт
4 предварително напълнени писалки, 4 тампона, напоени със спирт
6 предварително напълнени писалки, 6 тампона, напоени със спирт
1 предварително напълнена писалка
2 предварително напълнени писалки
4 предварително напълнени писалки
6 предварително напълнени писалки

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте писалката 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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ирландия
D13 R20R

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1319/004 опаковка от 1 (с тампони, напоени със спирт)
EU/1/18/1319/005 опаковка от 2 (с тампони, напоени със спирт)
EU/1/18/1319/006 опаковка от 6 (с тампони, напоени със спирт)
EU/1/18/1319/016 опаковка от 1
EU/1/18/1319/017 опаковка от 2
EU/1/18/1319/018 опаковка от 4
EU/1/18/1319/019 опаковка от 4 (с тампони, напоени със спирт)
EU/1/18/1319/020 опаковка от 6

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

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

Hulio 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

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

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hulio 40 mg инжекция
адалимуаб
Подкожно приложение
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,8 ml

6. ДРУГО

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

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

Прочетете внимателно цялата листовка преди Вашето дете да започне да използва това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също напомняща карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди Вашето дете да започне да използва Hulio и по време на лечението с Hulio. Съхранявайте тази Напомняща Карта на Пациента у себе си или при детето си по всяко време и до 4 месеца след последното инжектиране на Hulio.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като на детето Ви.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Hulio и за какво се използва

Hulio съдържа активното вещество адалимумаб, лекарство което действа на Вашата имунна (защитна) система.

Hulio е предназначена за лечение на възпалителните заболявания, описани по-долу:

- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Псориазис с плаки при педиатрични пациенти
- Болест на Крон при педиатрични пациенти
- Увеит при педиатрични пациенти

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

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната (защитната) система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Hulio намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено възниква в детска възраст.

Hulio се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде даден Hulio за лечение на неговия полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.

Вашият лекар ще реши дали Hulio трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.

Hulio се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при пациенти на възраст над 6 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде даден Hulio за лечение на неговия артрит, свързан с ентезит.

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Псориазисът с плаки е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Псориазисът с плаки може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Hulio се използва също и за лечение на тежък хроничен псориазис с плаки при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапии не са подействали много добре или не са подходящи.

Болест на Крон при педиатрични пациенти

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Hulio се използва за лечение на умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде даден Hulio за намаляване на симптомите на неговото заболяване.

Увеит при педиатрични пациенти

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

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

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Hulio действа като намалява това възпаление.

Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако то не се повлияе достатъчно от тези лекарства, ще му бъде даден Hulio за намаляване на симптомите на неговото заболяване.

Hulio се използва за лечение на:

- деца и юноши на възраст от 2 до 17 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото.

2. Какво трябва да знаете, преди да приложите Nulio на Вашето дете

Не прилагайте Nulio

- Ако Вашето дете е алергично към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако детето Ви има активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да информирате Вашия лекар, ако Вашето дете има симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- Ако Вашето дете има умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако то е имало или има сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

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

Алергични реакции

- Ако детето Ви развие алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, свиркащо дишане, замайване, подуване или обрив, не инжектирайте повече Nulio и незабавно се свържете с лекаря на Вашето дете.

Инфекции

- Ако детето Ви има инфекция, включително продължителна инфекция, или инфекция в отделна част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с лекаря на Вашето дете преди употребата на Nulio. Ако не сте сигурни, свържете се с лекаря на Вашето дете.
- По време на лечението с Nulio Вашето дете може да се разболее по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако детето Ви има проблеми с белите си дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии или други необичайни инфекциозни организми и сепсис (отравяне на кръвта).
- В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате лекаря на Вашето дете, ако детето Ви прояви симптоми като температура, рани, чувство за умора или проблеми със зъбите. Лекарят на Вашето дете може да Ви каже да спрете употребата на Nulio за известно време.
- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вашето дете живее или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.
- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вашето дете е имало инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Вашето дете и неговият лекар трябва да обръщат специално внимание за признаци на инфекция, докато детето Ви е на лечение с Nulio. Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми на инфекция, например, треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Туберкулоза (ТБ)

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Nulio, лекарят на Вашето дете ще изследва детето Ви за признаци и симптоми на туберкулоза преди

започване на лечението с Nulio. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза на Вашето дете, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат в напомнящата карта на пациента на Вашето дете.

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от туберкулоза или е било в близък контакт с някой болен от туберкулоза. Ако детето Ви има активна туберкулоза, не използвайте Nulio.
- По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако детето Ви е приемало лечение за предпазване от туберкулоза.
- Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например кашлица, която не отминава, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.

Хепатит В

- Трябва да кажете на лекаря на Вашето дете, ако детето Ви е носител на вируса на хепатит В (HBV) или има активна HBV инфекция или считате, че е изложено на риск от заразяване с HBV. Лекарят на Вашето дете, трябва да изследва детето Ви за вируса на хепатит В (HBV). При хора, носители на този вирус, Nulio може да доведе до повторно активиране на вируса. В някои редки случаи, особено ако Вашето дете приема други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургия или дентални процедури

- Ако на Вашето дете предстои операция или дентални процедури, моля, кажете на лекаря на Вашето дете, че детето Ви приема Nulio. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Nulio.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако Вашето дете има или развие демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервните, като множествена склероза), лекарят на Вашето дете ще реши дали е необходимо то да получава или да продължи да получава Nulio. Незабавно кажете на лекаря на Вашето дете, ако детето Ви има симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини, съдържащи живи, но отслабени форми на бактерии или вируси, които могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Nulio.
- Посъветвайте се с лекаря на Вашето дете преди прилагането на каквито и да било ваксини при детето Ви.
- Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани имунизации, преди започване на лечението с Nulio.
- Ако детето Ви от женски пол е приемало Nulio, докато е била бременна, нейното бебе може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, за период около пет месеца след последната доза Nulio, която е получила по време на бременността. Важно е да информирате лекаря на нейното бебе и другите медицински специалисти, че Вашето дете е лекувано с Nulio по време на нейната бременност, така че да могат да решат, кога на нейното бебе трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да кажете на лекаря на Вашето дете, ако Вашето дете има или е имало сериозно заболяване на сърцето. Ако детето Ви има лека сърдечна недостатъчност и се лекува с Hulio, сърдечният му статус трябва да се проследява внимателно от лекаря. Ако детето Ви развие нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с лекаря на Вашето дете.

Треска, образуване на синини, кървене или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето при детето Ви. Ако детето Ви развие треска, която не изчезва, получи леки синини или много лесно кърви, или изглежда много бледо, веднага се свържете с лекаря на Вашето дете. Лекарят на Вашето дете може да реши да спре лечението

Рак

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагачи Hulio или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък). Ако Вашето дете прилага Hulio, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван нечест и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Hulio. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или меркаптопурин. Кажете на лекаря на Вашето дете, ако детето Ви приема азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Hulio.
- 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 поражения променят своя външен вид, кажете на лекаря на Вашето дете.
- Има случаи на ракови заболявания, различни от лимфом, съобщени при пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако Вашето дете страда от ХОББ или е заклет пушач, трябва да обсъдите с лекаря на Вашето дете дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вашето дете.

Автоимунно заболяване

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

Други лекарства и Hulio

Кажете на лекаря на Вашето дете или фармацевта му, ако Вашето дете приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

Вашето дете не трябва да приема Hulio едновременно с лекарства, които съдържат следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция: анакинра или абатацепт. Не се препоръчва комбинацията на Hulio с анакинра или абатацепт, поради възможен повишен риск от инфекции, включително сериозни инфекции и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, попитайте лекаря на Вашето дете.

Hulio 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 лекарствени продукти, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Бременност и кърмене

- Вашето дете трябва да обмисли употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и предпазването от бременност да продължава поне 5 месеца след последното лечение с Hulo.
- Ако Вашата дъщеря е бременна, мисли, че може да е бременна или планира да има бебе, посъветвайте се с нейния лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hulo трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск за вродени дефекти, когато майката е получавала Hulo по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са лекувани с Hulo.
- Hulo може да се използва по време на кърмене.
- Ако Вашето дете е получавало Hulo по време на своята бременност, бебето ѝ може да е изложено на повишен риск от развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекарите на нейното бебе и другите медицински специалисти за използването на Hulo по време на бременността, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Hulo може да повлияе в незначителна степен върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Hulo може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Hulo съдържа натрий, сорбитол и Полисорбат 80

Всяка предварително напълнена спринцовка Hulo съдържа 19,1 mg сорбитол. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако лекарят на Вашето дете Ви е казал, че Вашето дете има непоносимост към някои захари или ако на детето Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което човек не може да разгражда фруктозата, говорете с лекаря на Вашето дете преди да приложите това лекарство на Вашето дете.

Така, този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на предварително напълнена спринцовка, т. е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 0,4 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка от 20 mg, което е еквивалентно на 1,0 mg/mL. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Hulo

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал лекарят на Вашето дете или фармацевтът му. Ако не сте сигурни за някоя от инструкциите или ако имате някакви въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта му. Вашият лекар може да предпише Hulo с друго количество на активното вещество, ако Вашето дете има нужда от различна доза.

Деца с ювенилен идиопатичен артрит

Деца и юноши на възраст от 2 до 17 години с тегло 10 kg до по-малко от 30 kg:
Препоръчителната доза Hulio е 20 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 2 до 17 години с тегло 30 kg или повече:
Препоръчителната доза Hulio е 40 mg през седмица.

Деца и юноши с артрит, свързан с ентезит

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 15 kg до под 30 kg:
Препоръчителната доза Hulio е 20 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 30 kg или повече:
Препоръчителната доза Hulio е 40 mg през седмица.

Деца или юноши с псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 15 kg до под 30 kg:
Препоръчителната доза Hulio е начална доза 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица.
След това обичайната доза е 20 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече:
Препоръчителната доза Hulio е начална доза 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица.
След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Деца и юноши с болест на Крон при педиатрични пациенти

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло под 40 kg:
Обичайната схема на прилагане е 40 mg първоначално (като две 20 mg инжекции в един ден), последвани от 20 mg след две седмици. Ако е необходим по-бърз отговор, лекарят на Вашето дете може да предпише първоначална доза 80 mg (като четири 20 mg инжекции в един ден), последвана от 40 mg след две седмици.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на Вашето дете може да повиши честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече:
Обичайната схема на прилагане е 80 mg първоначално (като четири 20 mg инжекции в един ден), последвани от 40 mg след две седмици. Ако е необходим по-бърз отговор, лекарят на Вашето дете може да предпише първоначална доза 160 mg (като осем 20 mg инжекции в един ден или четири 20 mg инжекции на ден в два последователни дни), последвана от 80 mg (като четири 20 mg инжекции в един ден) след две седмици.

След това обичайната доза е 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на Вашето дете може да повиши дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с увеит при педиатрични пациенти

Деца и юноши на възраст от 2 до 17 години с тегло под 30 kg:
Обичайната доза Hulio е 20 mg през седмица с метотрексат.

Лекарят на Вашето дете може да предпише първоначална доза 40 mg (като две 20 mg инжекции в един ден), която може да бъдат приложена една седмица преди започване на обичайната препоръчителна доза. Hulio се препоръчва за употреба в комбинация с метотрексат.

Деца и юноши на възраст от 2 to 17 години с тегло 30 kg или повече:
Обичайната доза Hulio е 40 mg през седмица с метотрексат.

Лекарят на Вашето дете може да предпише начална доза 80 mg, която може да бъде приложена една седмица преди започване на обичайната доза 40 mg през седмица. Hulio се препоръчва за употреба в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

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

Подробни указания относно това как да инжектирате Hulio са дадени в „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hulio

Ако по невнимание сте инжектирали Hulio по-често, отколкото е необходимо, трябва да се свържете с лекаря на Вашето дете или фармацевта му и да ги информирате, че Вашето дете е използвало повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Hulio

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

Ако Вашето дете спре употребата на Hulio

Решението да спрете да използвате Hulio трябва да бъде обсъдено с лекаря на Вашето дете. При спиране на лечението симптомите на заболяването на Вашето дете може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен продукт, моля попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта му.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение.

Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Hulio.

Незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако Вашето дете получи някои от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:

- тежък обрив, уртикария
- подуто лице, длани или стъпала
- затруднено дишане или преглъщане
- задух при физическа активност усилие или при лягане или отоци по стъпалата.

Кажете на Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- признаци и симптоми на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора или кашлица;

- симптоми на проблеми с нервите, като мравучкане, скованост, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- признаци на рак на кожата, като подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани при адалимумаб:

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

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително настинка, хрема, инфекция на синусите, инфекция в гърлото, пневмония);
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички“, скованост
- мигрена
- притискане на нервните окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- световъртеж
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кръвене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)

- „сух“ синдром (включително сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кръвене или появата на синини
- затруднено заздравяване на рани

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- лимфом (рак, засягащ лимфната система)
- меланома
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- удар
- двойно виждане
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули

- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилеи-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта)
- 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
- влошаващ се кожен обрив, придружаван от мускулна слабост
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта му. 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 Nulio

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Hulo може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за максимален период от 8 седмици – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 8 седмици или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да записвате 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 Hulo

- Активно вещество: адалимумаб.
- Други съставки: моносодиев глутамат, сорбитол, метионин, полисорбат 80, хлороводородна киселина и вода за инжекции (вижте точка 2 – „Hulo съдържа натрий, сорбитол и Полисорбат 80”)

Как изглежда Hulo и какво съдържа опаковката

Hulo 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция) се предлага като стерилен разтвор на 20 mg адалимумаб, разтворен в 0,4 ml бистър или слабо опалесциращ, безцветен до бледо кафеникавожълт разтвор.

Предварително напълнената спринцовка Hulo е пластмасова спринцовка със запушалка и игла с капачка за игла. Всяка опаковка съдържа 1 или 2 предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Предварително напълнената спринцовка Hulo се предлага в опаковка, съдържаща 2 предварително напълнени спринцовки с 2 тампона, напоен със спирт.

Hulo се предлага като флакон за употреба в педиатрията или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ирландия
D13 R20R

Производител

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ирландия

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

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

Прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Лекарят на Вашето дете, медицинска сестра или друг медицински специалист първо ще Ви покажат как да инжектирате предварително напълнена спринцовка Hulio. Посъветвайте се с лекаря на Вашето дете или медицинска сестра, ако има нещо, което не разбирате.

Не позволявайте Вашето дете да се инжектира само, докато не сте сигурни, че той/тя разбира как да подготви и приложи инжекцията. След подходящо обучение, инжекцията може да се постави от пациента или от друго лице, например член на семейството или лице, което се грижи за пациента.

Всяка предварително напълнена спринцовка е само за еднократна употреба и съдържа една доза от 20 mg адалимумаб.

Не смесвайте разтвора Hulio с други лекарства.

За да си помогнете да запомните кой ден(дни) от седмицата трябва да бъде инжектиран Hulio, може да е полезно да отбележите в календар или дневник.

Подготовка

Намерете тихо място с добре осветена, чиста и гладка работна повърхност и съберете всички консумативи, които ще са Ви необходими, за да се инжектирате или да Ви бъде направена инжекция.

Консумативите, които ще са Ви необходими са:

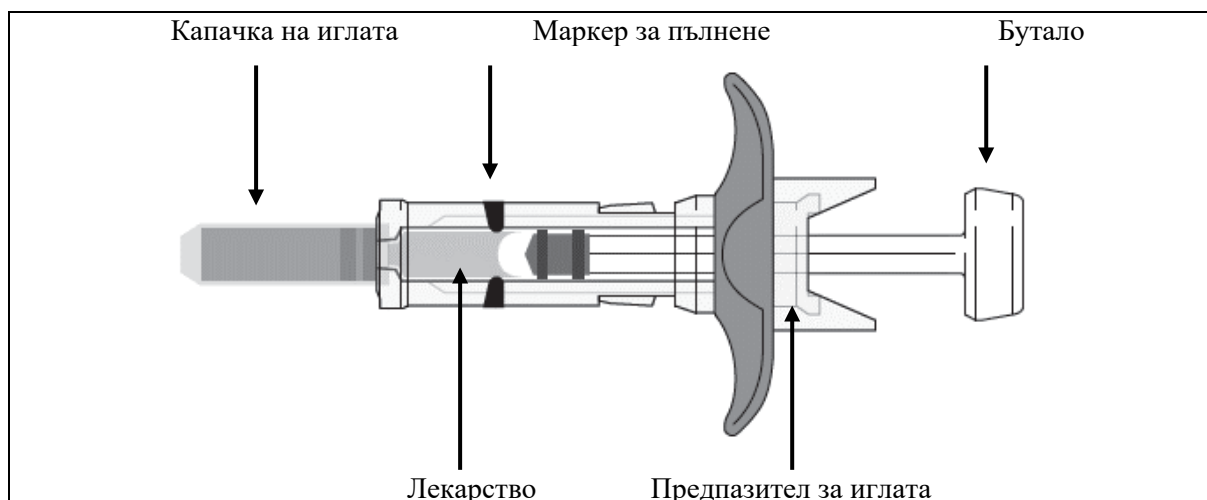
- 1 предварително напълнена спринцовка
- 1 тампон, напоен със спирт (не е включен в опаковката Hulio)
- 1 контейнер за изхвърляне на остри предмети (не е включен в опаковката Hulio)
- 1 марля или памучен тампон (не е включен в опаковката Hulio)

Ако не разполагате с всички тези консумативи, консултирайте се с Вашата медицинска сестра или фармацевт.

Подготовка на предварително напълнената спринцовка

Предварително напълнената спринцовка трябва да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

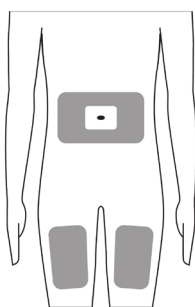
- Извадете от хладилника една предварително напълнена спринцовка поне 30 минути преди да я използвате, за да може съдържанието да достигне стайна температура.
 - НЕ използвайте други източници на топлина, като микровълнова печка или гореща вода, за да затоплите спринцовката.
 - НЕ поставяйте спринцовката обратно в хладилника след като е достигнала стайна температура.
- Проверете срока на годност, отпечатан върху спринцовката.
 - НЕ използвайте спринцовката, ако срокът на годност е изтекъл.
- Проверете спринцовката, за да сте сигурни, че лекарството е на или близо до Маркера за пълнене (може да се наложи внимателно да разклатите, за да видите течността) и течността е бистра, безцветна и без частици.
 - НЕ използвайте спринцовката, ако лекарството не е близо до Маркера за пълнене.
 - НЕ използвайте спринцовката ако течността е мътна, оцветена или има частици в нея.



Стъпки при инжектиране

Внимателно следвайте стъпките по-долу, всеки път когато инжектирате:

Стъпка 1 – Изберете и подгответе място на инжектиране



Корем или бедра

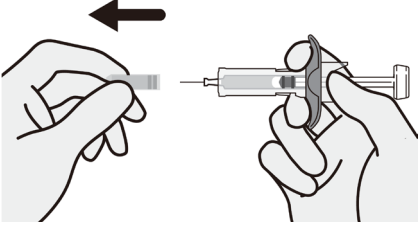
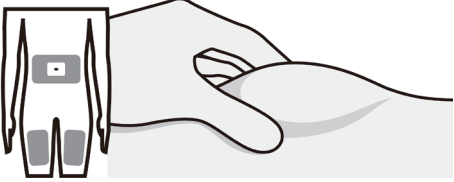
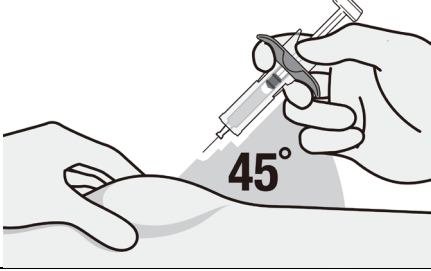
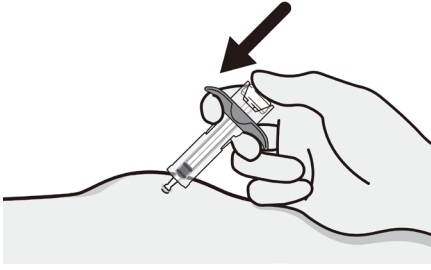
Nulo предварително напълнена спринцовка е за подкожна инжекция. Трябва да се инжектира в бедрото или корема.

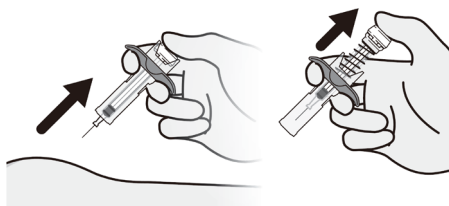
Трябва да редувате и сменяте мястото на инжектиране всеки път, като оставяте най-малко 3 cm от последното място на инжектиране.

Ако инжектирате в корема, изберете място, което е на най-малко 5 cm от пъпа.

- НЕ инжектирайте на места, където кожата е зачервена, твърда, посиняла или чувствителна.
- НЕ инжектирайте в белези или стрии.
- Ако Вашето дете има псориазис, НЕ инжектирайте в повдигнати, удебелени, зачервени или лющещи се кожни участъци или лези.
- НЕ инжектирайте през дрехите. Навийте дрехите, които могат да пречат на мястото на инжектиране.

Стъпка 2 - Измийте ръцете си

Измийте ръцете си със сапун и вода.	
Стъпка 3 – Подгответе мястото на инжектиране	
Почистете кожата на избраното място на инжектиране с тампон, напоен със спирт.	
• Изчакайте да изсъхне от само себе си, не подсушавайте. • НЕ докосвайте повече мястото преди инжектиране.	
Стъпка 4 – Свалете капачката на иглата	
	Издърпайте капачката на иглата от спринцовката право напред. Възможно е няколко капки течност да излязат от иглата, това е нормално. Също така е нормално да виждате въздушни мехурче(та).
	• НЕ сваляйте капачката на иглата, докато не сте готови за инжектиране. • НЕ извивайте и не огъвайте капачката на иглата, докато я изваждате; това може да повреди иглата. • НЕ докосвайте и не дърпайте назад буталото никога. • НЕ поставяйте капачката обратно и не докосвайте иглата с пръсти, не опирайте иглата в други повърхности. • НЕ изгонвайте въздушните мехурче(та). • НЕ използвайте предварително напълнената спринцовка, ако я изпуснете след сваляне на капачката на иглата.
Стъпка 5 - Стиснете и задръжте мястото на инжектиране	
	Внимателно стиснете мястото на инжектиране, за да направите гънка и здраво я задръжте.
Стъпка 6 – Вкарайте иглата	
	Под ъгъл от 45° спрямо мястото на инжектиране, с едно бързо, рязко движение въведете иглата в мястото.
	Внимавайте да въведете иглата така, че да не инжектирате в пръстите си, с които държите мястото на инжектиране.
Стъпка 7 – Инжектирайте Nulio	
	След като иглата е въведена докрай, отпуснете кожата, която държите.
	Бавно натиснете буталото докрай надолу, докато цялата течност се инжектира и спринцовката е празна.
• Ако буталото не е натиснато докрай, предпазителят за иглата няма да се активира след това, за да покрие иглата. • НЕ движете, не извивайте и не въртете спринцовката по време на инжектирането.	
Стъпка 8 – Край на инжектирането, извадете спринцовката	



Извадете спринцовката от мястото на инжектиране под същия ъгъл, под който е била поставена и освободете буталото.

Всяка предварително напълнена спринцовка има предпазител за иглата, който ще издърпа иглата назад и ще я покрие след като освободите буталото. Ако иглата не се прибере, внимателно поставете използваната спринцовка в контейнер за остри предмети, за да избегнете нараняване.

След инжектиране, ако се появи слабо кървене на мястото на инжектиране, притиснете леко с марля или памучен тампон за няколко секунди – НЕ разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с лепенка.

Стъпка 9 – Изхвърлете спринцовката и капачката

Изхвърлете използваната спринцовка и капачката в специален контейнер, предназначен за остри предмети.

Обърнете се към Вашия медицински специалист за инструкции как правилно да изхвърлите контейнера, пълен с остри предмети.

- НЕ използвайте повторно спринцовката.
- НЕ поставяйте капачката на иглата отново.
- НЕ хвърляйте контейнера за остри предмети в контейнера за битови отпадъци.
- НЕ рециклирайте използвания контейнер за остри предмети.
- Винаги дръжте контейнера за остри предмети на място, недостъпно за деца.



Листовка: информация за пациента

Hulio 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор адалимуаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започне да прилагате на Вашето дете това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- 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 Hulio на Вашето дете и по време на лечението с Hulio. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си или при детето си по всяко време и до 4 месеца след последното инжектиране на Hulio.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като на детето Ви.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Hulio и за какво се използва

Hulio съдържа активното вещество адалимуаб, лекарство което действа на Вашата имунната система.

Hulio е предназначен за лечение на възпалителните заболявания, описани по-долу:

- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца на възраст 2-17 години
- Артрит, свързан с ентезит, при деца на възраст 6-17 години
- Болест на Крон при деца на възраст 6-17 години
- Псориазис с плаки при деца на възраст 4-17 години
- Гноен хидраденит при юноши на възраст 12-17 години
- Улцерозен колит при деца на възраст 6-17 години
- Хроничен неинфекциозен увеит при деца на възраст 2-17 години, засягащ предната част на окото.

Активното вещество в Hulio, адалимуаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени в тялото.

Мишената на адалимуаб е друг протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната (защитната) система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Hulio намалява възпалителния процес 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 се появяват в детството.

Hulio се прилага 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 Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако те не действат достатъчно добре, на Вашето дете ще бъде прилаган Hulio за лечение на неговия/нейния полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или артрит, свързан с ентезит.

Болест на Крон при педиатрични пациенти

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Hulio се използва за лечение на болестта на Крон при деца на възраст от 6 до 17 години. Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако те не действат достатъчно добре, на Вашето дете ще бъде прилаган Hulio за намаляване на признаците и симптомите на болестта на Крон.

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

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.

Hulio се използва за лечение на тежък псориазис с плаки при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапиите не са действали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит при юноши

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

Hulio се използва за лечение на гноен хидраденит при юноши над 12-годишна възраст. Hulio може да намали броя на възлите и абсцесите, които имате, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да бъдат предписани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на пациентите ще бъде прилаган Hulio.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво. Hulio се използва за лечение на умерен до тежък улцерозен колит при деца на възраст от 6 до 17 години. Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде назначен Hulio за намаляване на признаците и симптомите на неговото заболяване.

Хроничен неинфекциозен увеит, засягащ предната част на окото

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото.

(черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Nulio действа като намалява това възпаление.

Nulio се използва за лечение на деца и юноши на възраст от 2 до 17 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото.

2. Какво трябва да знаете, преди да приложите на Вашето дете Nulio

Не прилагайте Nulio

- Ако Вашето дете е алергично към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако Вашето дете има тежка инфекция, включително туберкулоза (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”). Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми на инфекция, например, треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- Ако Вашето дете има умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако то е имало или има сериозно сърдечно заболяване (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря на Вашето дете или фармацевт, преди използването на Nulio.

Алергична реакция

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

Инфекции

- Ако Вашето дете има инфекция, включително продължителна инфекция или инфекция в една част на тялото (напр. язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Nulio. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Nulio Вашето дете може да се разболее по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако има проблеми с белите дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други необичайни инфекции и сепсис (отравяне на кръвта). В редки случаи, тези инфекции може да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви прояви симптоми като температура, рани, чувство за умора или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Nulio.

Туберкулоза

- 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 Nulio. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза на Вашето дете, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат в Напомнящата Карта на Вашето дете. Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от туберкулоза или е било в близък 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, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако детето Ви живее или пътува в райони, където често се срещат гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Хепатит В вирус

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

Хирургична или дентална процедура

- Ако на Вашето дете предстои операция или дентални процедури, моля, кажете на Вашия лекар, че на детето се прилага Nulio. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Nulio.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако Вашето дете има или развие демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга защитната обвивка на нервите) като мултиплена склероза, Вашият лекар ще реши дали е необходимо то да получава или да продължи да получава Nulio. Незабавно кажете на 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.

Ваксиниране

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се поставят по време на лечението с Nulio, понеже може да причинят инфекции.
- Моля, посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини при детето Ви.
- Препоръчва се децата да приключат, по възможност, с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар за тяхната възраст, преди започване на лечението с Nulio.
- Ако по време на бременност майката е приемала Nulio, при бебето може да има по-висок риск за развитие на инфекция, до пет месеца след последната доза, която е поставена по време на бременността. Важно е, да информирате педиатъра и другите медицински специалисти, че майката е лекувана с Nulio по време на бременността, така че да могат да решат, кога на бебето трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да информирате лекаря, ако детето Ви е имало или има сериозно сърдечно заболяване. Ако Вашето дете има лека сърдечна недостатъчност и се лекува с Nulio, състоянието на неговата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно

проследявано от Вашия лекар. Ако детето развие нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Треска, синини, кървене или бледност

- При някои пациенти, организмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото на детето Ви да се бори с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Ако детето Ви развие треска, която не изчезва, синини или много лесно кървене или изглежда много бледо, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Рак

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи адалимумаб или други TNF α блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитие на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък). Ако на Вашето дете се прилага Hulio, 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 азатиоприн или меркаптопурин. Кажете на лекаря на Вашето дете, ако детето Ви е приема азатиоприн или меркаптопурин заедно с Hulio.
- Освен това са наблюдавани 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 поражения променят своят външен вид, кажете на Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF α , са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако Вашето дете страда от ХОББ или е заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF α блокер е подходящо за Вашето дете.

Автоимунно заболяване

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

Други лекарства и Hulio

Кажете на лекаря на детето Ви или фармацевта, ако Вашето дете приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

Вашето дете не трябва да прилага Hulio с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт. Не се препоръчва комбинацията на Hulio с анакинра или абатацепт, поради възможен повишен риск от инфекции, включително сериозни инфекции и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, попитайте Вашия лекар.

Hulio 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 лекарствени продукти, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Бременност и кърмене

- Вашето дете трябва да обмисли употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и предпазването от бременност да продължи поне 5 месеца след последната инжекция Hulio.
- Ако Вашата дъщеря е бременна, мисли, че може да е бременна или планира да има бебе, посъветвайте се с нейния лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hulio трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск за вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са лекувани с адалимумаб.
- Hulio може да се използва по време на кърмене.
- Ако Вашата дъщеря е получавала Hulio по време на своята бременност, бебето ѝ може да е изложено на повишен риск от развитие на инфекция.
- Важно е да информирате педиатъра и другите медицински специалисти за използването на Hulio по време на бременността, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

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

Hulio съдържа натрий, сорбитол и Полисорбат 80

Всеки флакон Hulio съдържа 38,2 mg сорбитол. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако лекарят на Вашето дете Ви е казал, че Вашето дете има непоносимост към някои захари или ако на детето Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което човек не може да разгражда фруктозата, говорете с Вашия лекар преди да приложите това лекарство на Вашето дете.

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

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 40 mg, което е еквивалентно на 1,0 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Hulio

Винаги използвайте това лекарство точно както е казал лекарят на Вашето дете или фармацевтът. Ако не сте сигурни за някоя от инструкциите или ако имате някакви въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта. Вашият лекар може да предпише Hulio с друго количество на активното вещество, ако Вашето дете има нужда от различна доза.

Деца и юноши с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Деца и юноши от 2 до 17-годишна възраст с тегло от 10 kg до под 30 kg:
Препоръчителната доза Hulio е 20 mg през седмица.

Деца и юноши от 2 до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече:
Препоръчителната доза Hulio е 40 mg през седмица.

Деца и юноши с артрит, свързан с ентезит

Деца и юноши от 6 до 17годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg:
Препоръчителната доза Hulio е 20 mg през седмица.

Деца и юноши от 6 до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече:
Препоръчителната доза Hulio е 40 mg през седмица.

Деца и юноши с болест на Крон

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло под 40 kg:
Обичайната схема на прилагане е 40 mg първоначално, последвано от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg, две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече:
Обичайната схема на прилагане е 80 mg първоначално (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или по две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвана от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на Вашето дете може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с псориазис с плаки

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg:
Препоръчителната доза Hulio е начална доза от 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече:
Препоръчителната доза Hulio е начална доза от 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Гноен хидраденит при юноши (от 12 до 17 годишна възраст, с тегло най-малко 30 kg)

Препоръчителната доза Hulio е първоначална доза 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно. Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на Вашето дете може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци по време на лечението с Hulio.

Деца и юноши с улцерозен колит

Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg
Първоначално обичайната доза Hulio е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) последвана от 40 mg (като една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Пациентите, които навършват 18 години, докато получават 40 mg през седмица, трябва да продължат с тяхната предписана доза.

Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече

Първоначално обичайната доза Hulio е 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.

Пациентите, които навършват 18 години, докато получават 80 mg през седмица, трябва да продължат с тяхната предписана доза.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит

Деца и юноши от 2 до 17-годишна възраст с тегло под 30 kg:
Обичайната доза Hulio е 20 mg през седмица с метотрексат.

Лекарят на Вашето дете може също да предпише начална доза 40 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Деца и юноши от 2 до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече:
Обичайната доза Hulio е 40 mg през седмица с метотрексат.

Лекарят на Вашето дете може също да предпише начална доза 80 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

За пациенти, на които е предписана пълна доза от 40 mg Hulio, са налични 40 mg предварително напълнена писалка и 40 mg предварително напълнена спринцовка

Начин на приложение и път на въвеждане

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

Подробни указания как да инжектирате Hulio са посочени в точка 7 „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hulio

Ако по невнимание сте инжектирали по-голямо количество Hulio или ако сте инжектирали Hulio по-често, отколкото Ви е предписано, трябва да се свържете с Вашия лекар и да го/я информирате, че Вашето дете е получило повече лекарство. Винаги взимайте със себе си картонената кутия на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Hulio

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

Ако Вашето дете е спряло употребата на Hulio

Решението да спрете да използвате Hulio трябва да се обсъди с лекаря на Вашето дете. При спиране на лечението, симптомите на Вашето дете може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение.

Нежеланите реакции могат да възникнат до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Hulio.

Незабавно потърсете медицинска помощ, ако Вашето дете развие някой от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:

- тежък обрив, уртикария;
- подути лице, ръце или крака;
- затруднено дишане или преглъщане;
- бледност, замаяност, постоянна повишена температура, много лесна поява на синини или кръвене.

Кажете на Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако забележите някое от следните:

- признаци и симптоми на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора, или кашлица;
- симптоми на проблеми с нервите като мравучкане, скованост, двойно виждане или слабост в ръцете и краката;
- признаци на рак на кожата като подутина или отворена възпалена незарастваща рана;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост.

Следните нежелани реакции са наблюдавани при адалимумаб:

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

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително настинка, хрема, инфекция на синусите, инфекция в гърлото, пневмония);
- резултати от кръвни тестове извън нормите;
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- мускулно-скелетна болка.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- всяка инфекция (включително туберкулоза, отравяне на кръвта, грип, целулит, херпес зостер, инфекции на ушите, инфекции на зъбите, рани, инфекции на възпроизводителната система, инфекция на пикочните пътища, гъбични инфекции, ставни инфекции);
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- леки алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- трудно заспиване;
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички” или скованост;
- мигрена;
- болка във врата или гърба;
- нарушение на зрението;
- възпаление или подуване на очите/клепачите;
- вертиго (световъртеж);

- кашлица;
- усещане за учестено биене на сърцето;
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- кръвен съсирек;
- астма;
- кръвене в стомаха;
- нарушено храносмилане, подуване, парене;
- киселини/киселинен рефлукс;
- сухи очи, сухота в устата;
- сърбеж, възпаление на кожата (включително екзема);
- повишена потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис (зачервена, люспеста кожа);
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека):

- рак засягащ лимфната система (лимфом);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като състояние наречено саркоидоза)
- възпаление на кръвоносните съдове;
- тремор;
- невропатия;
- инсулт;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- неритмично биене на сърцето;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- запушване на артерия на белия дроб;
- задържане на течност около белия дроб;
- възпаление на панкреаса;
- затруднено преглъщане;
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- мастен черен дроб (натрупване на мазнини в клетките на черния дроб);
- нощно изпотяване;
- белези;
- разрушаване на мускулната маса;
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- прекомерно нощно уриниране;
- импотентност.

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

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък);
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре, състояние което може да причини мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- сърдечен удар;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на черво;

- възпаление на черния дроб;
- възпаление на кръвоносни съдове в кожата;
- синдром на Стивънс-Джонсън;
- възпалителен кожен обрив;
- лупус-подобен синдром;
- 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);
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- Сарком на Капоши е рядък рак, свързан с инфекция с човешки херпес вирус тип 8. Сарком на Капоши най-често се появява като лилави лезии по кожата;
- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на кожен обрив, придружен от мускулна слабост;
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени 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 Hulio

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

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 Hulio

- Активното вещество е адалимумаб
- Другите съставки са моносодиев глутамат, сорбитол, метионин, полисорбат 80, хлороводородна киселина и вода за инжекции (вижте точка 2 – „Hulio съдържа натрий, сорбитол и Полисорбат 80“).

Как изглежда Hulio и какво съдържа опаковката

Hulio 40 mg инжекционен разтвор (инжекция) във флакони се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml бистър или слабо опалесциращ, безцветен до бледо кафеникавожълт разтвор.

Флаконът Hulio е стъклен с гумена запушалка. Hulio се доставя в опаковки, съдържащи 1 или 2 кутии. Всяка кутия съдържа 1 флакон, 1 стерилна спринцовка, 1 стерилна игла, 1 стерилен адаптор за флакон и 2 тампона, напоени със спирт.

Hulio е наличен също и като предварително напълнена спринцовка и като предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ирландия
D13 R20R

Производител

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ирландия

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Дата на последно преразглеждане на листовката{ММ /ГГГГ}.

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

Прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Лекарят на Вашето дете, медицинската сестра или друг медицински специалист първо ще Ви покаже как да подготвите инжекцията и да я поставите на Вашето дете. Те ще Ви кажат също и предписаното количество (обем).

Не се опитвайте да инжектирате детето си, докато не сте сигурни, че разбирате как да го направите. След подходящо обучение, инжекцията може да се постави от пациента или от друго лице, например член на семейството или лице, което се грижи за пациента.

Всеки флакон съдържа една доза от 40 mg адалимумаб.

Не смесвайте друго лекарство в същата спринцовка или флакон с разтвора на Hulio.

За да си помогнете да запомните кой ден(дни) от седмицата трябва да бъде инжектиран Hulio, може да е полезно да отбележите в календар или дневник.

Подготовка

Уверете се, че знаете пердписаното количество. Ако не го знаете, СПРЕТЕ ДО ТУК и питайте лекаря на Вашето дете.

Намерете тихо място с добре осветена, чиста и гладка работна повърхност и съберете всички консумативи, които ще са Ви необходими, за да направите инжекцията.

Консумативите, които ще са Ви необходими са:

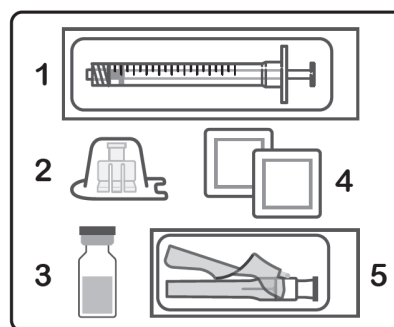
- 1 опаковка с флакон Hulio за педиатрична употреба
- 1 контейнер за изхвърляне на остри предмети (не е включен в опаковката Hulio)
- 1 марля или памучен тампон (не е включен в опаковката Hulio)

Ако не разполагате с всички тези консумативи, попитайте Вашата медицинска сестра или фармацевт.

Подготовка на инжекцията Hulio

Всяка кутия с еднодозов флакон Hulio съдържа:

- 1 спринцовка (1)
- 1 адаптор за флакон (2)
- 1 флакон Hulio разтвор (3)
- 2 тампона, напоени със спирт (4)
- 1 игла (5)



Опаковките Hulio трябва да се съхраняват в хладилник (между 2 °C и 8 °C) докато не се наложи да се използват.

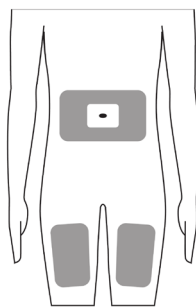
- Извадете от хладилника кутия с еднодозов флакон най-малко 30 минути преди да я използвате, за да позволите на съдържанието да достигне стайна температура. Ако в опаковката има втора кутия за още една инжекция, незабавно я върнете в хладилника.
 - НЕ използвайте други източници на топлина, като микровълнова печка или гореща вода, за да затоплите флакона.
 - НЕ поставяйте флакона обратно в хладилника след като е достигнал стайна температура.
- Проверете срока на годност, отпечатан върху флакона.
 - НЕ използвайте флакона, ако срокът на годност е изтекъл.
- Проверете дали разтворът във флакона е бистър, безцветен и без частици.
 - НЕ използвайте флакона ако течността е мътна, с променен цвят или има частици в нея.

Стъпки при инжектиране

Внимателно следвайте стъпките по-долу, всеки път когато инжектирате

Стъпка 1 - Изберете и подгответе място на инжектиране
--

Hulio е за подкожна инжекция. Трябва да се инжектира в бедрото или корема.



Корем или бедра

Трябва да редувате и сменяте мястото на инжектиране всеки път, като оставяте най-малко 3 cm от последното място на инжектиране.

Ако инжектирате в корема, изберете място, което е най-малко на 5 cm от пъпа.

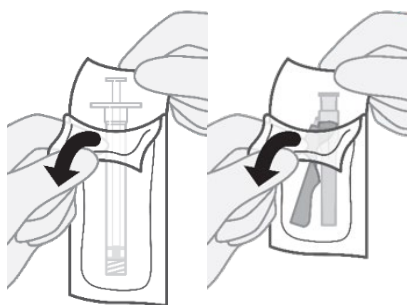
- НЕ инжектирайте на места, където кожата е зачервена, твърда, посиняла или чувствителна.
- НЕ инжектирайте в белези или стрии.
- Ако детето Ви има псориазис, НЕ инжектирайте в повдигнати, удебелени, зачервени или лющещи се кожни участъци или лезии.
- НЕ инжектирайте през дрехите. Навийте назад дрехите, които могат да повлияят мястото на инжектиране.

Стъпка 2 – Измийте ръцете си

Измийте старателно ръцете си със сапун и вода.

Приготвяне на доза Hulio за инжектиране

Стъпка 3 –Отворете частично опаковките на спринцовката и иглата



Частично отлепете опаковката на спринцовката от края, който е най-близо до бялото бутало. Отворете опаковката дотолкова, че да се покаже бялото бутало, но НЕ вадете спринцовката от опаковката.

Частично отлепете опаковката на иглата от края, който е най-близо до жълтия накрайник. Отворете опаковката дотолкова, че да се покаже жълтия накрайник, но НЕ вадете иглата от опаковката.

Стъпка 4 – Отворете флакона и почистете запушалката

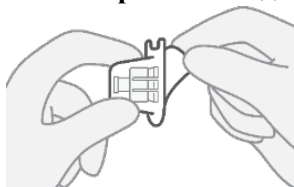


Свалете бялата пластмасова капачка на флакона, така че да видите запушалката на флакона.

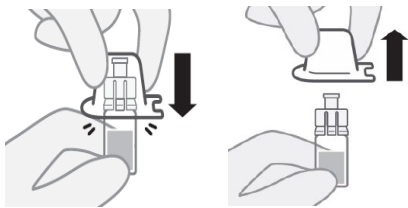
Използвайте един от тампоните, напоени със спирт, за да почистите запушалката на флакона и след това поставете флакона на равна повърхност.

- НЕ докосвайте запушалката на флакона след като сте го почистили с тампона, напоен със спирт.

Стъпка 5 – Прикачете адаптора към флакона



Отворете опаковката на адаптора за флакона, но НЕ изваждайте адаптора от опаковката.

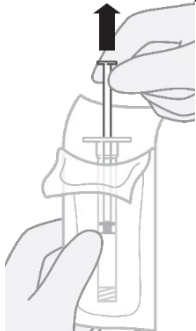


Прикачете адаптора, както е все още в прозрачната опаковка, към запушалката на флакона, като натиснете адаптора към флакона, докато щракне на мястото си.

Когато сте сигурни, че адапторът е прикачен за флакона, свалете опаковката.

Внимателно поставете флакона с адаптора върху равна работна повърхност. Бъдете внимателни да не падне.

Стъпка 6 – Издърпайте буталото до дозата + 0,1 ml

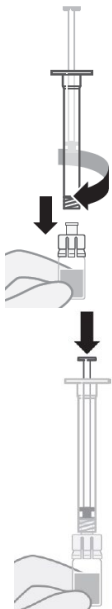


Хванете опаковката на спринцовката и БАВНО издърпайте бялото бутало до 0,1 ml над предписаната доза (например, ако предписаната доза е 0,5 ml, издърпайте бялото бутало до 0,6 ml).

НЕ издърпвайте докрай бялото бутало на спринцовката.

- Ако бялото бутало се извади от спринцовката, изхвърлете спринцовката и се свържете с доставчика на Hulio за замяна. НЕ се опитвайте да вкарате буталото обратно.

Стъпка 7 – Прикачете спринцовката към адаптора на флакона и натиснете буталото



Хванете спринцовката в градуираната област и я извадете от опаковката.

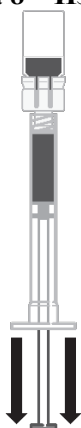
- НЕ хващайте бялото бутало, за да извадите спринцовката.

Поставете върха на спринцовката в адаптора и я завъртете по посока на часовниковата стрелка, докато се закрепи здраво.

- НЕ затягайте прекалено.

Натиснете буталото докрай надолу. Тази стъпка е важна, за да изтеглите точната доза.

Стъпка 8 – Издърпайте буталото, за да изтеглите дозата + 0,1 ml



Дръжте буталото натиснато и обърнете свързаните флакон и спринцовка обратно.

БАВНО издърпайте буталото, за да изтеглите разтвора на Hulio в спринцовката. Изтеглете буталото до 0,1 ml над предписаната доза (например, ако предписаната доза е 0,5 ml, издърпайте бялото бутало до 0,6 ml).

Вие ще настроите обема до предписаната доза в по-късна стъпка.



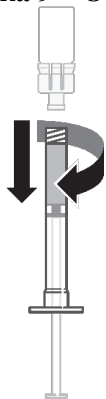
Ако в спринцовката има въздушни мехурчета, натиснете буталото докрай, за да изтласкате разтвора обратно във флакона.

Повторете тази стъпка, за да изтеглите отново разтвора в спринцовката, като издърпате БАВНО буталото.

Ако отново видите въздушни мехурчета в разтвора, можете да повторите тази стъпка до 3 пъти.

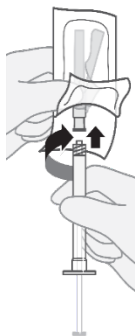
- НЕ дръжте спринцовката за буталото.
- НЕ разклащайте спринцовката.
- Ако бялото бутало се извади от спринцовката, изхвърлете спринцовката и се свържете с доставчика на Hulio за замяна. НЕ се опитвайте да вкарате буталото обратно .

Стъпка 9 – Отделете спринцовката от адаптора на флакона и прикрепете иглата



Отделете адаптора на флакона от спринцовката като го завъртите.

- Не докосвайте върха на спринцовката.
- НЕ дърпайте буталото, за да извадите спринцовката.

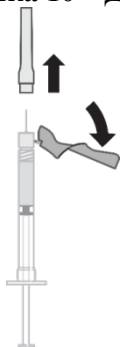


Прикрепете иглата към спринцовката, като вкарате върха на спринцовката в жълния накрайник на иглата. Завъртете спринцовката докато иглата се закрепи здраво.

- След като спринцовката е здраво закрепена към иглата, свалете прозрачната опаковка на иглата.

Приготвяне на дозата

Стъпка 10 – Дръпнете розовия предпазител надолу и свалете капачка на иглата



Дръжте спринцовката с иглата нагоре.

Дръпнете розовия предпазител надолу и свалете капачката на иглата като я издърпате нагоре. НЕ въртете капачката на иглата.

- НЕ докосвайте иглата.
- НЕ поставяйте капачката на иглата обратно, след като е била свалена.

Стъпка 11 – Проверете и настройте предписаната доза

Дръжте спринцовката на нивото на очите, като иглата сочи нагоре, за да виждате ясно количеството на разтвора.

Проверете отново предписанието на лекаря за точното предписано количество.

Внимателно натиснете буталото в спринцовката, докато съдържанието ѝ стане колкото е предписано. Излишният разтвор може да излезе от иглата докато натискате буталото.

Внимавайте разтворът да не пръсне в окото Ви.

Внимателно поставете спринцовката върху чиста, гладка повърхност.

- НЕ бършете иглата или спринцовката.

Инжектиране на Hulio

Стъпка 12 – Подгответе мястото на инжектиране

Почистете кожата на избраното място на инжектиране с нов тампон, напоен със спирт.

- Изчакайте кожата да изсъхне от само себе си, не подсушавайте.
- НЕ докосвайте повече това място преди инжектиране .

Стъпка 13 – Стиснете мястото на инжектиране

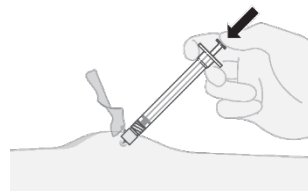


Внимателно стиснете почистената област от кожата и здраво я задръжте.



Под ъгъл от 45° спрямо мястото на инжектиране, с едно бързо, рязко движение въведете иглата докрай в кожата.

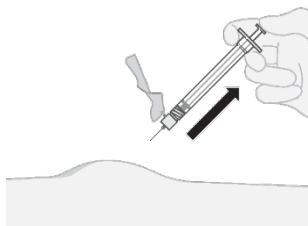
Стъпка 14 – Натиснете буталото, за да инжектирате разтвора



Пуснете захванатата кожа.

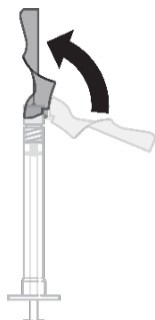
За да инжектирате разтвора на Hulio натиснете бялото бутало докрай, докато спринцовката се изпразни.

Стъпка 15 – Край на инжектирането, извадете иглата, включете предпазителя на иглата



Когато спринцовката е празна, извадете спринцовката и иглата от кожата.
След инжектиране, ако се появи леко кървене от мястото на инжектиране, леко притиснете марля или памучен тампон върху мястото за няколко секунди.

- НЕ разтривайте мястото на инжектиране.



Внимателно дръпнете розовия предпазител върху иглата и го застопорете на място. Поставете спринцовката с покритата игла на работната повърхност.

- НЕ слагайте прозрачната капачка обратно върху иглата.

Изхвърляне на материалите

Стъпка 16 – Изхвърлете спринцовката и иглата

Всеки флакон, спринцовка, адаптор за флакон и игла са предназначени само за еднократна употреба. Те не трябва НИКОГА да се използват повторно.

След употреба, сложете използваната спринцовка, игла, флакон и адаптор за флакон в контейнера за остри предмети.

- НЕ хвърляйте контейнера за остри предмети в контейнера за битови отпадъци.
- НЕ рециклирайте използвания контейнер за остри предмети.
- Винаги съхранявайте Вашия контейнер за остри предмети на място, недостъпно за деца.
- Изхвърлете всички останали използвани предмети и празни опаковки във Вашия контейнер за домашни отпадъци.



Листовка: информация за пациента

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

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате 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 Hulio и по време на лечението с Hulio. Съхранявайте тази Напомняща Карта на Пациента у себе си по всяко време и до 4 месеца след последното инжектиране на Hulio.
- 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 както 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 Hulio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приложите Hulio
3. Как да използвате Hulio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hulio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за употреба

1. Какво представлява Hulio и за какво се използва

Hulio съдържа активното вещество адалимумаб, лекарство което действа на Вашата имунната система.

Hulio е предназначен за лечение на възпалителните заболявания, описани по-долу:

- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит при възрастни и деца.

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

Мишената на адалимумаб е друг протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Hulio намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hulio 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 те не действат достатъчно, ще Ви бъде прилаган Hulio за лечение на ревматоидния артрит.

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

Доказано е, че Hulio забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Обикновено, Hulio се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Hulio 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 се появяват в детството.

Hulio 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 може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hulio за лечение на Вашия 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.

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

Псориатичен артрит

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

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

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, което 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.

Hulio се използва за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни. Hulio се използва също и за лечение на тежък псориазис с плаки при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапии не са подействали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е дългосрочно 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.

Hulio се използва за лечение на гноен хидраденит при възрастни и юноши над 12-годишна възраст. Hulio може да намали броя на възлите и абсцесите, които имате, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да бъдат предписани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на пациентите ще бъде прилаган Hulio.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Hulio се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hulio за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит при възрастни и деца

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата.

Hulio се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест ще Ви бъде предписана Hulio.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Hulio действа като намалява това възпаление.

Hulio се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца и юноши на възраст от 2 до 17 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

2. Какво трябва да се знаете, преди да приложите Hulio

Не прилагайте Hulio

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това

- лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- 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 Nulio.

Алергична реакция

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

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Nulio. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Nulio 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 инфекции и сепсис (отравяне на кръвта)редки случаи, тези инфекции може да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Nulio.

Туберкулоза

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Nulio, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Nulio. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата Напомняща Карта. 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, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където често се срещатгъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Хепатит В вирус

- Посъветвайте се 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). Hulio може да причини повторно активиране на HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Пациенти на възраст над 65 години

- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податлив към инфекции докато прилагате Hulio. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с Hulio. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Хирургични или дентални процедури

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

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга защитната обвивка на нервите) като мултиплена склероза, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Hulio. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксини

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се поставят по време на лечението с Hulio, понеже може да причинят инфекции. Моля, посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини. Препоръчва се децата да приключат, по възможност, с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар за тяхната възраст, преди започване на лечението с Hulio. Ако по време на бременност майката е приемала Hulio, при бебето може да има по-висок риск за развитие на инфекция, до пет месеца след последната доза, която е поставена по време на бременността. Важно е, да информирате педиатъра и другите медицински специалисти, че майката е лекувана с Hulio по време на бременността, така че да могат да решат, кога на бебето трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да уведомите Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Hulio, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявана от Вашия лекар. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Треска, синини, кървене или бледност

- При някои пациенти, организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото им да се бори с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Ако развиете треска, която не изчезва, синини или много лесно кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Рак

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи адалимумаб или други TNFα блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък). Ако Вие прилагате Hulio, 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 азатиоприн или меркаптопурин. Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Hulio.
- Освен това са наблюдавани 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 поражения променят своят външен вид, кажете на Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNFα, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако Вие страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNFα блокер е подходящо за Вас.

Автоимунно заболяване

- В редки случаи лечението с адалимумаб 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 Hulio на деца с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и хроничен неинфекциозен увеит на възраст под 2 години.
- Не прилагайте Hulio на деца с артрит, свързан с ентезит и болест на Крон на възраст под 6 години.
- Не прилагайте Hulio на деца с псориазис с плаки на възраст под 4 години.
- Не прилагайте Hulio на деца с гноен хидраденит на възраст под 12 години.
- Не използвайте 40 mg предварително напълнена спринцовка, ако се препоръчват дори различни от 40 mg.

Други лекарства и Hulio

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

Hulio 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 лекарствени продукти, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Hulio не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт. Не се препоръчва комбинация на Hulio с анакинра и абатацепт, поради възможен повишен риск 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 контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последната инжекция Hulio.

- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hulio 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 Hulio по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Hulio.
- Hulio може да се използва по време на кърмене.
- Ако приемате Hulio по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е, да информирате педиатъра и другите медицински специалисти, за употребата на Hulio по време на Вашата бременност, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

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

Hulio съдържа натрий, сорбитол и Полисорбат 80

Всяка предварително напълнена спринцовка Hulio съдържа 38,2 mg сорбитол. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари или ако Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което човек не може да разгражда фруктозата, говорете с Вашия лекар преди това лекарство да бъде приложено на Вас или Вашето дете.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на всяка предварително напълнена спринцовка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка от 40 mg, което е еквивалентно на 1,0 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Hulio

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар може да Ви предпише Hulio с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Възрастни с ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Обичайната доза за възрастни с тези заболявания е 40 mg адалимумб, прилаган като единична доза, през седмица.

При ревматоиден артрит, приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Hulio. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Hulio може да се прилага и самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Hulio, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Деца и юноши от 2 до 17-годишна възраст с тегло от 10 kg до под 30 kg:
Препоръчителната доза Hulio е 20 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни от 2 до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече:
Препоръчителната доза Hulio е 40 mg през седмица.

Деца и юноши с артрит, свързан с ентезит

Деца и юноши от 6 до 17-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg:
Препоръчителната доза Hulio е 20 mg през седмица.

Деца и юноши от 6 до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече:
Препоръчителната доза Hulio е 40 mg през седмица.

Възрастни с псориазис

Обичайната доза за възрастни пациенти с псориазис е първоначална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза. Вие трябва да продължите да инжектирате Hulio толкова продължително, колкото Ви е казал лекарят. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи честотата на прилагане на дозата до 40 mg всяка седмица или на 80 mg през седмица.

Деца и юноши с псориазис с плаки

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg
Препоръчителната доза Hulio е начална доза от 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече
Препоръчителната доза Hulio е начална доза от 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Възрастни с гноен хидраденит

Обичайната схема на прилагане при гноен хидраденит е първоначална доза от 160 mg (като 4 инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един и същи ден). След още две седмици продължете с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви е предписал Вашият лекар.

Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Гноен хидраденит при юноши от 12 до 17 години с тегло най-малко 30 kg

Препоръчителната доза Hulio е първоначална доза 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно. Ако тази доза не действа достатъчно добре Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Възрастни с болест на Крон

Обичайната схема на прилагане за болестта на Крон е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) първоначално, последвани от 40 mg през седмица, две седмици по-късно. В случаите,

когато се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно, и след това 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с болест на Крон

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло под 40 kg:

Обичайната схема на прилагане е 40 mg първоначално, последвано от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg след две седмици.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg и повече:

Обичайната схема на прилагане е 80 mg първоначално (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или като две инжекции по 40 mg на ден за два последователни дни), последвана от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Пациентите, които се нуждаят от доза по-малка от 40 mg, трябва да използват Hulo 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка или 40 mg флакон.

Възрастни с улцерозен колит

Обичайната доза Hulo за възрастни пациенти с улцерозен колит е първоначално 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни) последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно, след което 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с улцерозен колит

Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg

Първоначално обичайната доза Hulo е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) последвани от 40 mg (като една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Пациентите, които навършват 18 години, докато получават 40 mg през седмица, трябва да продължат с тяхната предписана доза.

Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече

Първоначално обичайната доза Hulo е 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.

Пациентите, които навършват 18 години, докато получават 80 mg през седмица, трябва да продължат с тяхната предписана доза.

Възрастни с неинфекциозен увеит, засягащ задната част на окото

Обичайната доза за възрастни с неинфекциозен увеит е първоначална доза 80 mg (като две ижекции в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Трябва да продължите да инжектирате Hulio толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

При неинфекциозен увеит, приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Hulio. Hulio може да се дава и самостоятелно.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит

Деца и юноши от 2 до 17-годишна възраст с тегло под 30 kg:

Обичайната доза Hulio е 20 mg през седмица с метотрексат.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 40 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Деца и юноши от 2 до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече:

Обичайната доза Hulio е 40 mg през седмица с метотрексат.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 80 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

За пациенти, на които е предписана доза по-малка от 40 mg, трябва да се използва Hulio 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка или Hulio 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор във флакон.

Начин на приложение и път на въвеждане

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

Подробни указания как да инжектирате Hulio са посочени в точка 7 „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hulio

Ако по невнимание сте инжектирали по-голямо количество Hulio или ако сте инжектирали Hulio по-често, отколкото Ви е предписано, трябва да се свържете с Вашия лекар и да го/я информирате, че Вашето дете е получило повече лекарство. Винаги взимайте със себе си каротнената кутия на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Hulio

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

Ако сте спрели употребата на Hulio

Решението да спрете да използвате Hulio трябва да се обсъди с Вашия лекар. При спиране на лечението, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, 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 спешно лечение.

Нежеланите реакции могат да възникнат до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Hulio.

Незабавно потърсете медицинска помощ, ако развиете някой от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:

- тежък обрив, уртикария;
- подути лица, ръце или крака;
- затруднено дишане или преглъщане;
- бледност, замаяност, постоянна повишена температура, много лесна поява на синини или кръвене.

Кажете на Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите някое от следните:

- признаци и симптоми на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора, или кашлица;
- симптоми на проблеми с нервите като мравучкане, скованост, двойно виждане или слабост в ръцете и краката;
- признаци на рак на кожата като подутина или отворена възпалена незарастваща рана;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост.

Следните нежелани реакции са наблюдавани при адалимумаб:

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

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително настинка, хрема, инфекция на синусите, инфекция в гърлото, пневмония);
- резултати от кръвни тестове извън нормите;
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- мускулно-скелетна болка.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- всяка инфекция (включително туберкулоза, отравяне на кръвта, грип, целулит, херпес зостер, инфекции на ушите, инфекции на зъбите, рани, инфекции на възпроизводителната система, инфекция на пикочните пътища, гъбични инфекции, ставни инфекции);
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- леки алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- трудно заспиване;
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички” или скованост;
- мигрена;
- болка във врата или гърба;
- нарушение на зрението;
- възпаление или подуване на очите/клепачите;
- вертиго (световъртеж);

- кашлица;
- усещане за учестено биене на сърцето;
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- кръвен съсирек;
- астма;
- кръвене в стомаха;
- нарушено храносмилане, подуване, парене;
- киселини/киселинен рефлукс;
- сухи очи, сухота в устата;
- сърбеж, възпаление на кожата (включително екзема);
- повишена потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис (зачервена, люспеста кожа);
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека):

- рак засягащ лимфната система (лимфом);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като състояние наречено саркоидоза)
- възпаление на кръвоносните съдове;
- тремор;
- невропатия;
- инсулт;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- неритмично биене на сърцето;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- запушване на артерия на белия дроб;
- задържане на течност около белия дроб;
- възпаление на панкреаса;
- затруднено преглъщане;
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- мастен черен дроб (натрупване на мазнини в клетките на черния дроб);
- нощно изпотяване;
- белези;
- разрушаване на мускулната маса;
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- прекомерно нощно уриниране;
- импотентност.

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

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък);
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре, състояние което може да причини мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- сърдечен удар;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на черво;

- възпаление на черния дроб;
- възпаление на кръвоносни съдове в кожата;
- синдром на Стивънс-Джонсън;
- възпалителен кожен обрив;
- лупус-подобен синдром;
- лихеноидна кожна реакция (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);
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- Сарком на Капоши е рядък рак, свързан с инфекция с човешки херпес вирус тип 8. Сарком на Капоши най-често се появява като лилави лезии по кожата;
- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на кожен обрив, придружен от мускулна слабост;
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени 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 Nulio

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). да не се замразява.

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка Nulio може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за максимален период от 8 седмици – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 8 седмици или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато писалката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата, в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия 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 Hulio

- Активното вещество е адалимумаб
- Другите съставки са мононатриев глутамат, сорбитол, метионин, полисорбат 80, хлороводородна киселина и вода за инжекции (вижте точка 2 – „Hulio съдържа натрий, сорбитол и Полисорбат 80“).

Как изглежда Hulio и какво съдържа опаковката

Hulio 40 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml бистър или слабо опалесциращ, безцветен до бледо кафеникавожълт разтвор.

Hulio предварително напълнена спринцовка е изработена от пластмаса спринцовка със запушалка и игла с капачка на иглата. Всяка опаковка съдържа 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки с 2, 2, 4 или 6 тампона, напоени със спирт.

Всяка опаковка съдържа 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Hulio е наличен също така и като флакони за педиатрична употреба или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ирландия
D13 R20R

Производител

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ирландия

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.

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

Прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар, медицинска сестра или друг медицински специалист първо ще Ви покажат как да инжектирате предварително напълнена спринцовка Hulio. Посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, ако има нещо, което не разбирате.

Не се опитвайте да се инжектирате сами, докато не сте сигурни, че разбирате как да подготвите и приложите инжекцията. След подходящо обучение, инжекцията може да се постави от пациента или от друго лице, например член на семейството или лице, което се грижи за пациента.

Всяка предварително напълнена спринцовка е само за еднократна употреба и съдържа една доза от 40 mg адалимумаб.

Не смесвайте разтвора Hulio с други лекарства.

За да си помогнете да запомните кой ден(дни) от седмицата трябва да бъде инжектиран Hulio, може да е полезно да отбележите в календар или дневник.

Подготовка

Намерете тихо място с добре осветена, чиста и гладка работна повърхност и съберете всички консумативи, които ще са Ви необходими, за да се инжектирате или да Ви бъде направена инжекция.

Консумативите, които ще са Ви необходими са:

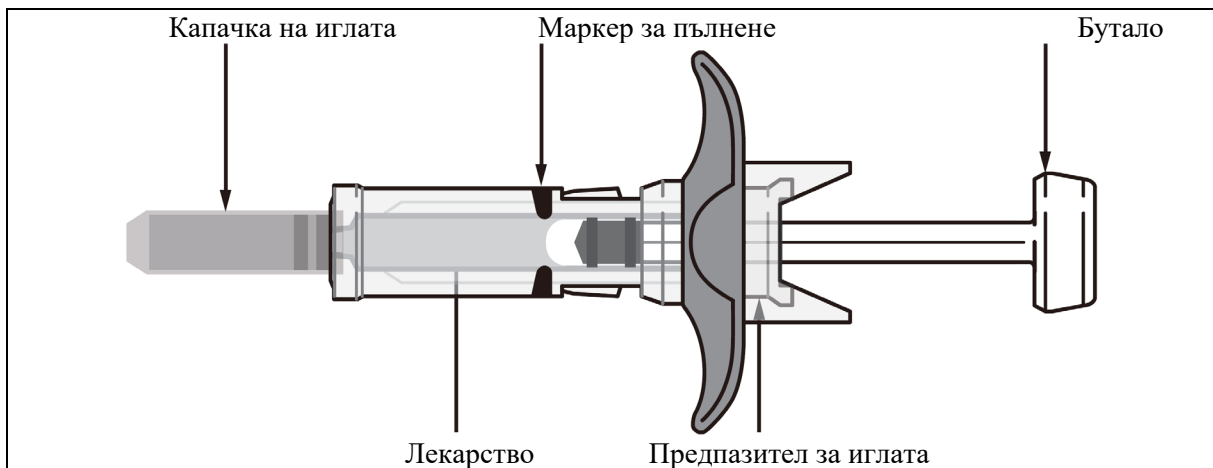
- 1 предварително напълнена спринцовка
- 1 тампон, напоен с алкохол (не е включен в опаковката Hulio)
- 1 контейнер за изхвърляне на остри предмети (не е включен в опаковката Hulio)
- 1 марля или памучен тампон (не е включен в опаковката Hulio)

Ако не разполагате с всички тези консумативи, консултирайте се с Вашата медицинска сестра или фармацевт.

Подготовка на предварително напълнената спринцовка

Предварително напълнената спринцовка трябва да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

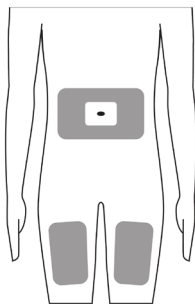
- Извадете от хладилника една предварително напълнена спринцовка поне 30 минути преди да я използвате, за да може съдържанието да достигне стайна температура.
 - НЕ използвайте други източници на топлина, като микровълнова печка или гореща вода, за да затоплите спринцовката.
 - НЕ поставяйте спринцовката обратно в хладилника след като е достигнала стайна температура.
- Проверете срока на годност, отпечатан върху спринцовката.
 - НЕ използвайте спринцовката, ако срокът на годност е изтекъл.
- Проверете спринцовката, за да сте сигурни, че лекарството е на или близо до Маркера за пълнене (може да се наложи внимателно да разклатите, за да видите течността) и течността е бистра, безцветна и без частици.
 - НЕ използвайте спринцовката, ако лекарството не е близо до Маркера за пълнене.
 - НЕ използвайте спринцовката ако теноста е мътна, оцветена или има частици в нея.



Стъпки при инжектиране

Внимателно следвайте стъпките по-долу, всеки път когато инжектирате :

Стъпка 1 – Изберете и подгответе място на инжектиране



Корем или бедра

Nulio предварително напълнена спринцовка е за подкожна инжекция. Трябва да се инжектира в бедрото или корема.

Трябва да редувате и сменяте мястото на инжектиране всеки път, като оставяте най-малко 3 cm от последното място на инжектиране.

Ако инжектирате в корема, изберете място, което е на най-малко 5 cm от пъпа.

- НЕ инжектирайте на места, където кожата е зачервена, твърда, посиняла или чувствителна.
- НЕ инжектирайте в белези или стрии.
- Ако имате псориазис, НЕ инжектирайте в повдигнати, удебелени, зачервени или люещи се кожни участъци или лезии.
- НЕ инжектирайте през дрехите. Навийте назад дрехите, които могат да повлияят мястото на инжектиране.

Стъпка 2 – Измийте ръцете си

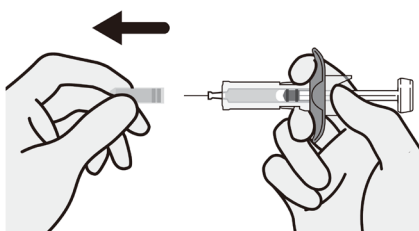
Измийте ръцете си със сапун и вода.

Стъпка 3 – Подгответе мястото на инжектиране

Почистете кожата на избраното място на инжектиране с тампон, напоен със спирт.

- Изчакайте да изсъхне от само себе си, не подсушавайте.
- НЕ докосвайте повече мястото преди инжектиране.

Стъпка 4 – Свалете капачката на иглата

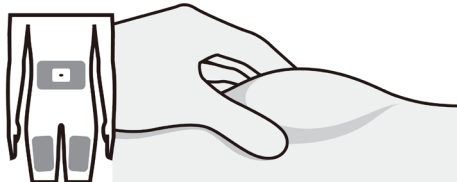


Издърпайте капачката на иглата от спринцовката право напред. Възможно е няколко капки течност да излязат от иглата, това е нормално. Също така е нормално да виждате въздушни мехурчета.

- НЕ сваляйте капачката на иглата, докато не сте готови за инжектиране.
- НЕ извивайте и не огъвайте капачката на иглата, докато я изваждате; това може да повреди иглата.

- НЕ докосвайте и не дърпайте назад буталото никога.
- НЕ поставяйте капачката обратно и не докосвайте иглата с пръсти, не опирайте иглата в други повърхности.
- НЕ гонете въздушните мехурчета.
- НЕ използвайте предварително напълнената спринцовка, ако я изпуснете след сваляне на капачката на иглата.

Стъпка 5 - Стиснете и задръжте мястото на инжектиране



Внимателно стиснете мястото на инжектиране, за да направите гънка и здраво я задръжте.

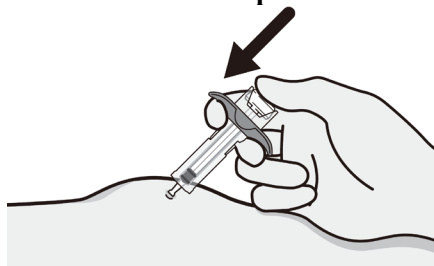
Стъпка 6 – Вкарайте иглата



Под ъгъл от 45° спрямо мястото на инжектиране, с едно бързо, рязко движение въведете иглата в мястото.

Внимавайте да въведете иглата така, че да не инжектирате в пръстите си, с които държите мястото на инжектиране.

Стъпка 7 – Инжектирайте Nulio

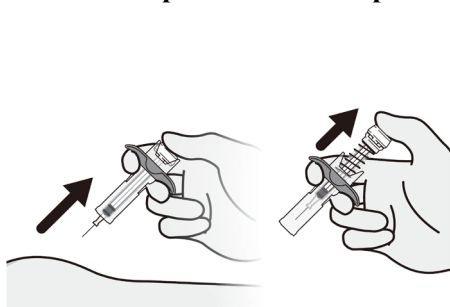


След като иглата е въведена докрай, отпуснете кожата, която държите.

Бавно натиснете буталото докрай надолу, докато **цялата течност се инжектира** и спринцовката е празна.

- Ако буталото не е натиснато докрай, предпазителят за иглата няма да се активира след това, за да покрие иглата.
- НЕ движете, не извивайте и не въртете спринцовката по време на инжектирането.

Стъпка 8 – Край на инжектирането, извадете спринцовката



Извадете спринцовката от мястото на инжектиране под същия ъгъл, под който е била поставена и освободете буталото.

Всяка предварително напълнена спринцовка има предпазител за иглата, който ще издърпа иглата назад и ще я покрие след като освободите буталото. Ако иглата не се прибере, внимателно поставете използваната спринцовка в контейнер за остри предмети, за да избегнете нараняване.

След инжектиране, ако се появи слабо кървене на мястото на инжектиране, притиснете леко с марля или памучен тампон за няколко секунди – НЕ разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с лепенка.

Стъпка 9 – Изхвърлете спринцовката и капачката

Изхвърлете използваната спринцовка и капачката в специален контейнер, предназначен за остри предмети.

Обърнете се към Вашия медицински специалист за инструкции как правилно да изхвърлите контейнера, пълен с остри предмети.

- НЕ използвайте повторно спринцовката.
- НЕ поставяйте капачката на иглата отново.
- НЕ хвърляйте контейнера за остри предмети в контейнера за битови отпадъци.
- НЕ рециклирайте използвания контейнер за остри предмети.
- Винаги дръжте контейнера за остри предмети на място, недостъпно за деца.



Листовка: информация за пациента

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

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате 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 Hulio и по време на лечението с Hulio. Съхранявайте тази Напомняща Карта на Пациента у себе си по всяко време и до 4 месеца след последното инжектиране на Hulio.
- 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 както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени 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 Hulio и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приложите Hulio
3. Как да използвате Hulio
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hulio
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за употреба

1. Какво представлява Hulio и за какво се използва

Hulio съдържа активното вещество адалимумаб, лекарство което действа на Вашата имунната система.

Hulio е предназначен за лечение на възпалителните заболявания, описани по-долу:

- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит при възрастни и деца.

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

Мишената на адалимумаб е друг протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Hulio намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hulio 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 те не действат достатъчно, ще Ви бъде прилаган Hulio за лечение на ревматоидния артрит.

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

Доказано е, че Hulio забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Обикновено, Hulio се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Hulio 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 се появяват в детството.

Hulio 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 може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hulio за лечение на Вашия 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.

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

Псориатичен артрит

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

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

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, което ги прави чупливи, води до дебелияване 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.

Hulio се използва за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни. Hulio се използва също и за лечение на тежък псориазис с плаки при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапии не са действали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

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

Hulio се използва за лечение на гноен хидраденит при възрастни и юноши над 12-годишна възраст. Hulio може да намали броя на възлите и абсцесите, които имате, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да бъдат предписани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на пациентите бъде прилаган Hulio.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Hulio се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hulio за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит при възрастни и деца

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата.

Hulio се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест ще Ви бъде предписана Hulio.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Hulio действа като намалява това възпаление.

Hulio се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца и юноши на възраст от 2 до 17 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото.

2. Какво трябва да се знаете, преди да приложите Hulio

Не прилагайте Hulio

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- 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 Hulio.

Алергична реакция

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

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Hulio. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Hulio 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 инфекции и сепсис (отравяне на кръвта), редки случаи, тези инфекции може да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Hulio.

Туберкулоза

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Hulio, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Hulio. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата Напомняща Карта. 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, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където често се срещат гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Хепатит В вирус

- Посъветвайте се 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). Nulio може да причини повторно активиране на HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Пациенти на възраст над 65 години

- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податлив към инфекции докато прилагате Nulio. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с Nulio. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Хирургични или дентални процедури

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

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга защитната обвивка на нервите) като мултиплен склероза, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Nulio. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксини

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вирус и не трябва да се поставят по време на лечението с Nulio, понеже може да причинят инфекции. Моля, посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини. Препоръчва се децата да приключат, по възможност, с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар за тяхната възраст, преди започване на лечението с Nulio. Ако по време на бременност майката е приемала Nulio, при бебето може да има по-висок риск за развитие на инфекция, до пет месеца след последната доза, която е поставена по време на бременността. Важно е, да информирате педиатъра и другите медицински специалисти, че майката е лекувана с Nulio по време на бременността, така че да могат да решат, кога на бебето трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да уведомите Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Nulio, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявана от Вашия лекар.

Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Треска, синини, кървене или бледност

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото им да се бори с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Ако развиете треска, която не изчезва, синини или много лесно кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Рак

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи адалимумаб или други TNF α блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък). Ако Вие прилагате Hulio, 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 азатиоприн или меркаптопурин. Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Hulio.
- Освен това са наблюдавани 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 поражения променят своят външен вид, кажете на Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF α , са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако Вие страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF α блокер е подходящо за Вас.

Автоимунно заболяване

- В редки случаи лечението с адалимумаб 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 Hulio на деца с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и хроничен неинфекциозен увеит на възраст под 2 години.
- Не прилагайте Hulio на деца с артрит, свързан с ентезит и болест на Крон на възраст под 6 години.
- Не прилагайте Hulio на деца с псориазис с плаки на възраст под 4 години.
- Не прилагайте Hulio на деца с гноен хидраденит на възраст под 12 години.
- Не използвайте 40 mg предварително напълнена писалка, ако се препоръчват дори различни от 40 mg.

Други лекарства и Hulio

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

Hulio 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 лекарствени продукти, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Hulio не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт. Не се препоръчва комбинация на Hulio с анакинра и абатацепт, поради възможен повишен риск 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 контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последната инжекция Hulio.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hulio 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 Hulio по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Hulio.
- Hulio може да се използва по време на кърмене.
- Ако приемате Hulio по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е, да информирате педиатъра и другите медицински специалисти за употребата на Hulio по време на Вашата бременност, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

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

Hulio съдържа натрий, сорбитол и Полисорбат 80

Всяка предварително напълнена писалка Hulio съдържа 38 2 mg сорбитол. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари или ако Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което човек не може да разгражда фруктозата, говорете с Вашия лекар преди това лекарство да бъде приложено на Вас или Вашето дете.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на всяка предварително напълнена писалка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка от 40 mg, което е еквивалентно на 1,0 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Hulio

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар може да Ви предпише Hulio с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Възрастни с ревматоиден артрит, псориаатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Обичайната доза за възрастни с тези заболявания е 40 mg адалимумб, прилаган като единична доза, през седмица.

При ревматоиден артрит, приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Hulio. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Hulio може да се прилага и самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Hulio, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Деца и юноши от 2 до 17-годишна възраст с тегло от 10 kg до под 30 kg:
Препоръчителната доза Hulio е 20 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни от 2 до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече:
Препоръчителната доза Hulio е 40 mg през седмица.

Деца и юноши с артрит, свързан с ентезит

Деца и юноши от 6 до 17-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg:
Препоръчителната доза Hulio е 20 mg през седмица.

Деца и юноши от 6 до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече:
Препоръчителната доза Hulio е 40 mg през седмица.

Възрастни с псориазис

Обичайната доза за възрастни пациенти с псориазис е първоначална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза. Вие трябва да продължите да инжектирате Hulio толкова продължително, колкото Ви е казал лекарят. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи честотата на прилагане на дозата до 40 mg всяка седмица или на 80 mg през седмица.

Деца и юноши с псориазис с плаки

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg:
Препоръчителната доза Hulio е начална доза от 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече:
Препоръчителната доза Hulio е начална доза от 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Възрастни с гноен хидраденит

Обичайната схема на прилагане при гноен хидраденит е първоначална доза от 160 mg (като 4 инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един и същи ден). След още две седмици продължете с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предписал Вашият лекар.

Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Гноен хидраденит при юноши на възраст от 12 години с тегло най-малко 30 kg

Препоръчителната доза Hulo е първоначална доза 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Възрастни с болест на Крон

Обичайната схема на прилагане за болестта на Крон е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) първоначално, последвани от 40 mg през седмица, две седмици по-късно. В случаите, когато се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с болест на Крон

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло под 40 kg:

Обичайната схема на прилагане е 40 mg първоначално, последвано от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg след две седмици.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече:

Обичайната схема на прилагане е 80 mg първоначално (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или като две инжекции по 40 mg на ден за два последователни дни), последвана от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Пациентите, които се нуждаят от доза по-малка от 40 mg, трябва да използват Hulo 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка или 40 mg флакон.

Възрастни с улцерозен колит

Обичайната доза Hulo за възрастни пациенти с улцерозен колит е първоначално 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни) последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) в седмица 2, след което 40 mg през седмица. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с улцерозен колит

Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg

Първоначално обичайната доза Hulo е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) последвани от 40 mg (като една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Пациентите, които навършват 18 години, докато получават 40 mg през седмица, трябва да продължат с тяхната предписана доза.

Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече

Първоначално обичайната доза **Hulio** е 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.

Пациентите, които навършват 18 години, докато получават 80 mg през седмица, трябва да продължат с тяхната предписана доза.

Възрастни с неинфекциозен увеит, засягащ задната част на окото

Обичайната доза за възрастни с неинфекциозен увеит е първоначална доза 80 mg (като две инжекции в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Трябва да продължите да инжектирате **Hulio** толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

При неинфекциозен увеит, приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате **Hulio**. **Hulio** може да се дава и самостоятелно.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит

Деца и юноши от 2 до 17-годишна възраст с тегло под 30 kg:

Обичайната доза **Hulio** е 20 mg през седмица с метотрексат.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 40 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Деца и юноши от 2 до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Обичайната доза **Hulio** е 40 mg през седмица с метотрексат.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 80 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

За пациенти, на които е предписана доза по-малка от 40 mg, трябва да се използва **Hulio** 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка или **Hulio** 40 mg/0.8 ml инжекционен разтвор във флакон.

Начин на приложение и път на въвеждане

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

Подробни указания как да инжектирате **Hulio** са посочени в точка 7 „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза **Hulio**

Ако по невнимание сте инжектирали по-голямо количество **Hulio** или ако сте инжектирали **Hulio** по-често, отколкото Ви е предписано, трябва да се свържете с Вашия лекар и да го/я информирате, че Вашето дете е получило повече лекарство. Винаги взимайте със себе си картонената кутия или флакона на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате **Hulio**

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

Ако сте спрели употребата на Hulio

Решението да спрете да използвате Hulio трябва да се обсъди с Вашия лекар. При спиране на лечението, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, 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 могат да възникнат до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Hulio.

Незабавно потърсете медицинска помощ, ако развиете някой от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:

- тежък обрив, уртикария;
- подути лица, ръце или крака;
- затруднено дишане или преглъщане;
- бледност, замаяност, постоянна повишена температура, много лесна поява на синини или кръвене.

Кажете на Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите някое от следните:

- признаци и симптоми на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора, или кашлица;
- симптоми на проблеми с нервите като мравучкане, скованост, двойно виждане или слабост в ръцете и краката;
- признаци на рак на кожата като подутина или отворена възпалена незарастваща рана;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост.

Следните нежелани реакции са наблюдавани при адалимумаб:

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

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително настинка, хрема, инфекция на синусите, инфекция в гърлото, пневмония);
- резултати от кръвни тестове извън нормите;
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- мускулно-скелетна болка.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- всяка инфекция (включително туберкулоза, отравяне на кръвта, грип, целулит, херпес зостер, инфекции на ушите, инфекции на зъбите, рани, инфекции на възпроизводителната система, инфекция на пикочните пътища, гъбични инфекции, ставни инфекции);
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- леки алергични реакции (включително сезонна алергия);

- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- трудно заспиване;
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички” или скованост;
- мигрена;
- болка във врата или гърба;
- нарушение на зрението;
- възпаление или подуване на очите/клепачите;
- вертиго (световъртеж);
- кашлица;
- усещане за учестено биене на сърцето;
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- кръвен съсирек;
- астма;
- кървене в стомаха;
- нарушено храносмилане, подуване, парене;
- киселини/киселинен рефлукс;
- сухи очи, сухота в устата;
- сърбеж, възпаление на кожата (включително екзема);
- повишена потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис (зачервена, люспеста кожа);
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека):

- рак засягащ лимфната система (лимфом);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като състояние наречено саркоидоза)
- възпаление на кръвоносните съдове;
- тремор;
- невропатия;
- инсулт;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- неритмично биене на сърцето;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- запушване на артерия на белия дроб;
- задържане на течност около белия дроб;
- възпаление на панкреаса;
- затруднено преглъщане;
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- мастен черен дроб (натрупване на мазнини в клетките на черния дроб);
- нощно изпотяване;
- белези;
- разрушаване на мускулната маса;
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- прекомерно нощно уриниране;
- импотентност.

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

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък);
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре, състояние което може да причини мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- сърдечен удар;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на черво;
- възпаление на черния дроб;
- възпаление на кръвоносни съдове в кожата;
- синдром на Стивънс-Джонсън;
- възпалителен кожен обрив;
- лупус-подобен синдром
- 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);
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- Сарком на Капоши е рядък рак, свързан с инфекция с човешки херпес вирус тип 8. Сарком на Капоши най-често се появява като лилави лезии по кожата;
- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на кожен обрив, придружен от мускулна слабост;
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени 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 Nulio

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). да не се замразява.

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената писалка Nulio може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за максимален период от 8 седмици – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, писалката **трябва да се използва в рамките на 8 седмици или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато писалката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата, в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hulio

- Активното вещество е адалимумаб
- Другите съставки са мононатриев глутамат, сорбитол, метионин, полисорбат 80, хлороводородна киселина и вода за инжекции (вижте точка 2 – „Hulio съдържа натрий, сорбитол и Полисорбат 80“).

Как изглежда Hulio и какво съдържа опаковката

Hulio 40 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml бистър или слабо опалесциращ, безцветен до бледо кафеникавожълт разтвор.

Hulio предварително напълнена писалка е изработена от пластмаса със запушалка и игла с капачка на иглата. Всяка опаковка съдържа 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени писалки с 2, 2, 4 или 6 тампона, напоени със спирт.

Всяка опаковка съдържа 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Hulio е наличен също така и като флакони за педиатрична употреба или предварително напълнена спринцовка.

Притежател на разрешението за употреба

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ирландия
D13 R20R

Производител

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ирландия

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

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Luxembourg/Luxemburg
Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}.

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

Прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар, медицинска сестра или друг медицински специалист първо ще Ви покажат как да инжектирате предварително напълнена писалка Hulio. Посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра, ако има нещо, което не разбирате.

Не се опитвайте да се инжектирате сами, докато не сте сигурни, че разбирате как да подготвите и приложите инжекцията. След подходящо обучение, инжекцията може да се постави от пациента или от друго лице, например член на семейството или лице, което се грижи за пациента.

Всяка предварително напълнена писалка е само за еднократна употреба и съдържа една доза от 40 mg адалимумаб.

Не смесвайте разтвора Hulio с други лекарства.

За да си помогнете да запомните кой ден(дни) от седмицата трябва да бъде инжектиран Hulio, може да е полезно да отбележите в календар или дневник.

Подготовка

Намерете тихо място с добре осветена, чиста и гладка работна повърхност и съберете всички консумативи, които ще са Ви необходими, за да се инжектирате или да Ви бъде направена инжекция.

Консумативите, които ще са Ви необходими са:

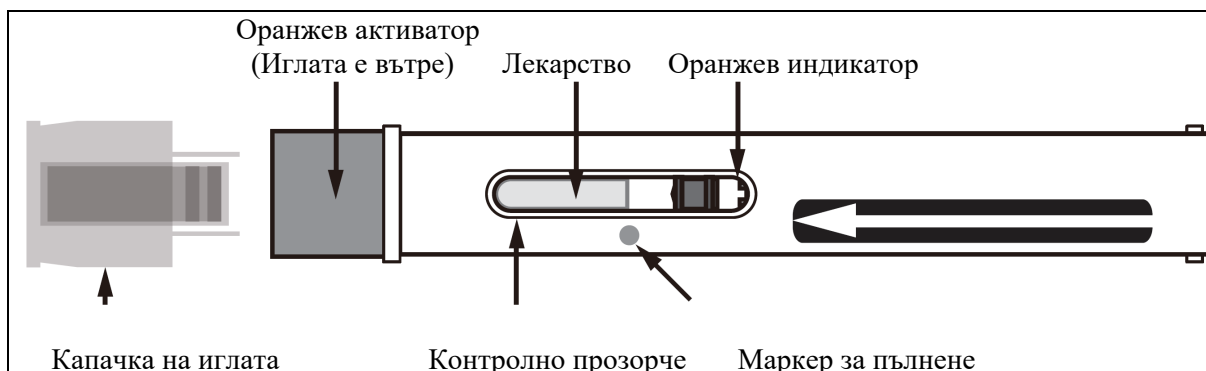
- 1 предварително напълнена писалка
- 1 тампон, напоен с алкохол (не е включен в опаковката Hulio)
- 1 контейнер за изхвърляне на остри предмети (не е включен в опаковката Hulio)
- 1 марля или памучен тампон (не е включен в опаковката Hulio)

Ако не разполагате с всички тези консумативи, консултирайте се с Вашата медицинска сестра или фармацевт.

Подготовка на предварително напълнената писалка

Предварително напълнената писалка трябва да се съхранява в хладилник (от 2 °C до 8 °C).

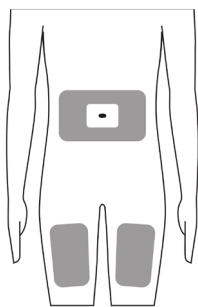
- Извадете от хладилника една предварително напълнена писалка поне 30 минути преди да я използвате, за да може съдържанието да достигне стайна температура.
 - НЕ използвайте други източници на топлина, като микровълнова печка или гореща вода, за да затоплите писалката.
 - НЕ поставяйте писалката обратно в хладилника след като е достигнала стайна температура.
- Проверете срока на годност, отпечатан върху писалката.
 - НЕ използвайте писалката, ако срокът на годност е изтекъл.
- Проверете прозорчето за наблюдение, за да сте сигурни, че лекарството е на или близо до Маркера за пълнене (може да се наложи внимателно да разклатите, за да видите течността) и течността е бистра, безцветна и без частици.
 - НЕ използвайте писалката, ако лекарството не е близо до Маркера за пълнене.
 - НЕ използвайте писалката ако течността е мътна, оцветена или има частици в нея.



Стъпки при инжектиране

Внимателно следвайте стъпките по-долу, всеки път когато инжектирате Hulió предварително напълнена писалка:

Стъпка 1 - Изберете и подгответе място на инжектиране



Корем или бедра

Hulió предварително напълнена писалка е за подкожна инжекция. Трябва да се инжектира в бедрото или корема.

Трябва да редувате и сменяте мястото на инжектиране всеки път, като оставяте най-малко 3 cm от последното място на инжектиране.

Ако инжектирате в корема, изберете място, което е на най-малко 5 cm от пъпа.

- НЕ инжектирайте на места, където кожата е зачервена, твърда, посиняла или чувствителна.
- НЕ инжектирайте в белези или стрии.
- Ако имате псориазис, НЕ инжектирайте в повдигнати, удебелени, зачервени или лющещи се кожни участъци или лезии.
- НЕ инжектирайте през дрехите. Навийте назад дрехите, които могат да повлияят мястото на инжектиране.

Стъпка 2 – Измийте ръцете си

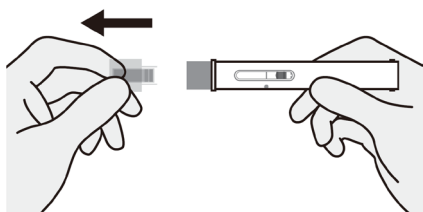
Измийте ръцете си със сапун и вода

Стъпка 3 - Подгответе мястото на инжектиране

Почистете кожата на избраното място на инжектиране с тампон, напоен със спирт.

- Изчакайте да изсъхне от само себе си, не подсушавайте.
- НЕ докосвайте повече мястото преди инжектиране.

Стъпка 4 - Свалете капачката на иглата



Издърпайте капачката на иглата от писалката право напред. Възможно е няколко капки течност да излязат от иглата, това е нормално. Също така е нормално да виждате въздушни мехурчета.

- НЕ сваляйте капачката на иглата, докато не сте готови за инжектиране.
- Издърпайте капачката на иглата направо от писалката, НЕ извивайте капачката.

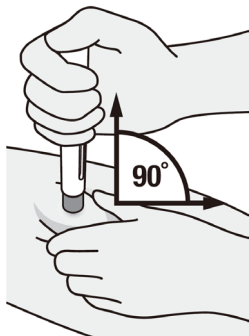
- НЕ поставяйте капачката обратно и не докосвайте иглата с пръсти, не опирайте иглата в други повърхности.
- НЕ докосвайте Оранжевия активатор с пръсти (иглата излиза от тук).
- НЕ изпложвайте писалката, ако е била изпусната върху твърда повърхност. Компонентите вътре в писалката може да са счупени.
- НЕ използвайте писалката, ако капачката на иглата липсва или не е здраво закрепена.

Стъпка 5 – Стиснете и задръжте мястото на инжектиране



Внимателно стиснете мястото на инжектиране, за да направите гънка и здраво я задръжте.

Стъпка 6 – Поставете писалката



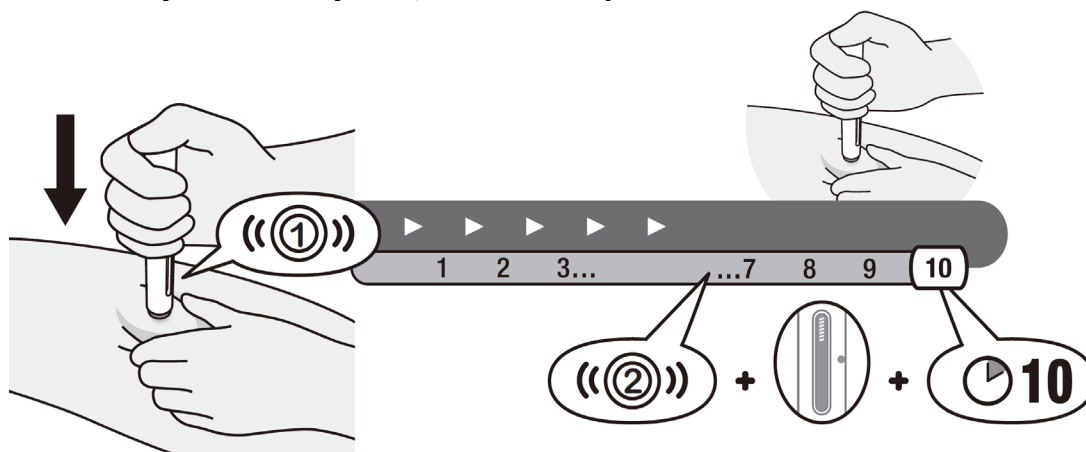
Поставете Оранжевия активатор на писалката върху мястото на инжектиране.

Дръжте писалката под ъгъл от 90° към мястото на инжектиране, така че да виждате контролното прозорче.

Внимавайте да поставите писалката така, че да не инжектирате в пръстите си, с които държите мястото на инжектиране.

Стъпка 7 – Започнете инжектирането

Стъпка 8 – Задръжте до второ “ЩРАК” и 10 секунди



Стъпка 7

Здраво натиснете писалката към мястото на инжектиране, за да включите Оранжевия активатор и да започнете инжектирането.

Продължете да натискате надолу след като чуете първото „ЩРАК“. Това първо

Стъпка 8

Продължете да натискате писалката върху мястото на инжектиране, докато не настъпи едно или всички от следните събития:

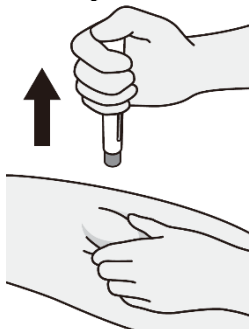
- Чуете второ “ЩРАК”,
- Минали са 10 секунди,
- Оранжевият индикатор е спрял и е изпълнил изцяло контролното прозорче.

„ЩРАК“ сигнализира началото на инжектирането.

В контролното прозорче ще се задвижи оранжевия индикатор, за да покаже напредването на инжекцията.

- НЕ местете, не извивайте и не въртете писалката по време на инжектирането.

Стъпка 9 – Край на инжектирането, извадете писалката



Извадете писалката право нагоре от мястото на инжектиране.

След инжектиране, ако се появи слабо кървене на мястото на инжектиране, притиснете леко с марля или памучен тампон за няколко секунди – НЕ разтривайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с лепенка.

Стъпка 10 - Изхвърлете писалката и капачката

Изхвърлете използваната писалка и капачката в специален контейнер, предназначен за остри предмети.

Обърнете се към Вашия медицински специалист за инструкции как правилно да изхвърлите контейнера, пълен с остри предмети.

- НЕ използвайте повторно писалката.
- НЕ поставяйте капачката на иглата отново.
- НЕ хвърляйте контейнера за остри предмети в контейнера за битови отпадъци.
- НЕ рециклирайте използвания контейнер за остри предмети.
- Винаги дръжте контейнера за остри предмети на място, недостъпно за деца.

