ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка
Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка (SensoReady)

Бистър до слабо опалесциращ, безцветен или бледожълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Hyrimoz в комбинация с метотрексат е показан за:

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

Hyrimoz 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

Hyrimoz в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти, навършили 2 години, при които отговорът към един или повече от модифициращите болестта антиревматични лекарства (DMARD) е бил недостатъчен. Hyrimoz 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

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

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Hyrimoz 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

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

Псориатичен артрит

Hyrimoz е показан за лечение на активна и прогресивна форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната модифициращата болестта антиревматоидна лекарствена терапия, е бил недостатъчен.

Доказано е, че адалимумаб намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане, измерено с рентгеново изследване при пациенти с полиартикуларен симетричен подтип на заболяването (вж. точка 5.1), и подобрява физическата активност.

Псориазис

Hyrimoz 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

Hyrimoz 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)

Hyrimoz 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

Hyrimoz 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 имуносупресор или при такива, които имат непоносимост или медицински противопоказания за подобен вид терапии.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Hyrimoz е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (навършили 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

Hyrimoz 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

Hyrimoz е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на улцерозен колит при педиатрични пациенти (навършили 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

Hyrimoz 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

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

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

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

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

При монотерапия, някои пациенти, при които отговорът към терапията Hyrimoz 40 mg през седмица е понижен, могат да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

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

Прекъсване на лечението

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

Наличните данни предполагат, че повторното приложение на адалимумаб след 70-дневно или по-продължително прекъсване води до същатата 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 Hyrimoz 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 Hyrimoz за възрастни пациенти е начална доза от 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, една седмица след началната доза.

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

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

Гноен хидраденит

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

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

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

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

Болест на Crohn

Препоръчителната индукционна схема на приложение на Hyrimoz 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 рамките на един ден), със съзнанието, че рискът от нежелани събития е по-висок при приложение на по- висока индукционна доза.

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

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

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

Някои пациенти, при които липсва отговор до Седмица 4, може да имат полза от продължителна поддържаща терапия до Седмица 12. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

Улцерозен колит

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

По време на поддържащата терапия, дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с насоките за клинична практика.

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

Увеит

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

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

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Адалимумаб не е проучван при тези популации от пациенти. Не може да се направят препоръки по отношение на дозата.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

Таблица 1. Доза Hyrimoz 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 съответна употреба на адалимумаб при пациенти на възраст под 2 години за това показание.

Артрит, свързан с ентезит

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

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

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

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

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

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

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

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

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

Ако е показано повторно лечение с адалимумаб, трябва да 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 съответна употреба на адалимумаб при деца на възраст под 4 години за това показание.

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

Няма клинични проучвания 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 Hyrimoz 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 Hyrimoz 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 Hyrimoz, ако е необходимо. Препоръчително е по време на лечението с Hyrimoz 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 Hyrimoz 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 съответна употреба на адалимумаб при деца на възраст под 12 години при това показание.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Таблица 4. Доза Hyrimoz 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 като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с приложение на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: • 80 mg на Седмица 0 и 40 mg на Седмица 2	20 mg през седмица
≥ 40 kg	• 80 mg на Седмица 0 и 40 mg на Седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с приложение на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: • 160 mg на Седмица 0 и 80 mg на Седмица 2	40 mg през седмица

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

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

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

Няма съответна употреба на адалимумаб при деца на възраст под 6 години за това показание.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Таблица 5. Доза Hyrimoz 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

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза, започната в Седмица 4*
≥ 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 (приложени като две инжекции по 40 mg в един ден)

* Педиатричните пациенти, които навършат 18 години, докато приемат Hyrimoz, 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 Hyrimoz при деца на възраст под 6 години при това показание.

Hyrimoz може да се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и/или лекарствени форми в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Hyrimoz при педиатрични пациенти с увеит навършили 2 години зависи от телесното тегло (таблица 6). Hyrimoz се прилага чрез подкожна инжекция.

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

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

Няма съответна употреба на Hyrimoz 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).

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит включително анкилозиращ спондилит

Няма съответна употреба на адалимумаб в педиатричната популация за показанията анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит.

Начин на приложение

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

Адалимумаб се предлага и с други количества на активното вещество и лекарствени форми.

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 Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Инфекции

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

Лечението с Hyrimoz 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 Hyrimoz трябва да бъдат обмислени преди започване на лечението (вж. *Други опортюнистични инфекции*).

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

Сериозни инфекции

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

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

Туберкулоза

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

Преди започване на лечението с Hyrimoz всички пациенти трябва да се оценят както за активна, така и за неактивна („латентна“) туберкулозна инфекция. Тази оценка трябва да включва подробна медицинска оценка на анамнезата на пациентите за туберкулоза или възможен предхождащ контакт с хора с активна туберкулоза и предхождаща и/или настояща имуносупресивна 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 Hyrimoz 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 Hyrimoz, и в съответствие с местните препоръки.

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

Други опортюнистични инфекции

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

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

Реактивиране на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, е наблюдавано реактивиране на хепатит В. Някои случаи са с летален изход. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с Hyrimoz. 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 Hyrimoz, 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 реактивирането на HBV. При пациенти, които развиват реактивиране на HBV, Hyrimoz трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително адалимумаб, са били свързани с ново възникване или обостряне на клиничните симптоми и/или рентгенографски данни за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражнят повишено внимание при обмисляне приложението на Hyrimoz при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обсъди прекратяване на приема на Hyrimoz. 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 Hyrimoz, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб са редки по време на клиничните проучвания. Алергични реакции, които не са сериозни и са свързани с адалимумаб са нечести по време на клиничните проучвания. Получавани са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия след приложение на адалимумаб. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Hyrimoz 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-, NK-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

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

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които фатални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението ≤ 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 Hyrimoz. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Hyrimoz (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 Hyrimoz при тези пациенти (вж. точка 4.8).

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

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

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

Хематологични реакции

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

Ваксинации

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

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

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

Застойна сърдечна недостатъчност

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

Автоимунни процеси

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

Съпътстващо приложение на биологични DMARD или TNF-антагонисти

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

Съпътстващото приложение на адалимумаб с други биологични DMARD (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 Hyrimoz, 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 навършили 65 години (3,7%) е по-висока от тази сред пациентите на възраст под 65 години (1,5%). Някои от случаите са с летален изход. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 0,8 ml и на доза 0,4 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и 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 приложението му като монотерапия. Приложението на адалимумаб без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

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 аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са докладвани случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

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

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

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

Кърмене

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

Hyrimoz 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 Hyrimoz (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Адалимумаб е проучван в основни контролирани и отворени проучвания при 9 506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и пациенти с аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориатичен артрит, 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 синузит), 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), реактивиране на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепатоспленален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на адалимумаб.

Докладвани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения, апластична анемия, централни и периферни демилинизиращи 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 (СОК) и честота в таблица 7 по-долу: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до < 1/10); нечести (≥1/1 000 до < 1/100): редки (≥ 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 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-органни класове	**Честота**	**Нежелана реакция**
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, синузит, 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 *mycobacterium avium complex*), бактериални инфекции, очни инфекции, дивертикулит [1)]
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)*	Чести	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином), доброкачествена неоплазма
	Нечести	Лимфом**, неоплазма на солиден орган (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**

Системо-органни класове	Честота	Нежелана реакция
	Редки	Левкемия [1)]
	С неизвестна честота	Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом[1)], Merkel-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, 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	Мозъчно-съдов инцидент [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-органни класове	**Честота**	**Нежелана реакция**
	Нечести	Миокарден инфаркт[1)] аритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, зачервяване, хематом
	Редки	Аневризма на аортата, оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробна емболия[1)], интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив[1)]
	Редки	Белодробна фиброза[1)]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, *sicca syndrome* (синдром на Sjogren)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата[1)]
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит, реактивиране на хепатит B[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 синини (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алопеция[1)], пруритус

Системо-органни класове	Честота	Нежелана реакция
	Нечести	Нощно изпотяване, поява на белези
	Редки	Еритема мултиформе[1)] синдром на Stevens-Johnson [1)], ангиоедем[1)], кожен васкулит[1)] лихеноидна кожна реакция[1)]
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозита[1)]
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром[1)]
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците, хематурия
	Нечести	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение[*]	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия[1)]
	Нечести	Възпаление
Изследвания[*]	Чести	Нарушения на коагулацията и кървенето (включително удължаване на активираното парциално тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойноверижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
	С неизвестна честота	Повишено тегло[2)]
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване на рани

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

[**] включително отворените разширени проучвания

[1)] включително данни от спонтанни съобщения

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

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност 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 синузит. Повечето пациенти са продължили лечението с адалимумаб след отшумяване на инфекцията.

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

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

Злокачествени и 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 проучване 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 проучване 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 проучване 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, псориатичен артрит, псориазис, гноен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачест вени 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, сквамозноклетъчен карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,7 (1,4, 5,4) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфоми е била 0,7 (0,2, 2,7) 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 разширени проучвания с медиана на продължителност от приблизително 3,3 години, обхващащи 6 427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1 000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, 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 при ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания 11,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб и 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са със съобщени положителни титри в Седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с адалимумаб пациенти във всички проучвания при ревматоиден и 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 Фаза 3 клинични проучвания на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на АЛАТ ≥ 3 х ГГН (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години и с артрит, свързан с ентезит на възраст от 6 до 17 години, повишение на АЛАТ ≥ 3 х ГГН е наблюдавано при 6,1% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,3% от пациентите на лечение с контрола. Повечето случаи на повишение на АЛАТ възникват при съпътстваща употреба с метотрексат. Не е наблюдавано повишение на АЛАТ ≥ 3 х ГГН при клиничното проучване фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани Фаза 3 клинични проучвания на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишаване на АЛАТ ≥ 3 х ГГН (горната граница на нормата) настъпва при 0,9% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 0,9% от лекуваните с контрола пациенти.

В клинично проучване Фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn, в което е оценена ефикасността и безопасността на два съобразени с телесното тегло режима на поддържаща доза, след съобразено с телесното тегло индукционно лечение с продължителност до 52 седмици, настъпва повишаване на АЛАТ ≥ 3 х ГГН (горната граница на нормата) при 2,6% (5/192) от пациентите, като 4 от тях са приемали съпътстващи имуносупресори на изходно ниво.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с псориазис с плаки с контролен период от 12 до 24 седмици повишаване на АЛАТ ≥ 3 х ГГН (горната граница на нормата) настъпва при 1,8% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,8% от лекуваните с контрола пациенти.

Не е наблюдавано повишение на АЛАТ ≥ 3 х ГГН в клиничното проучване 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 АЛАТ ≥ 3 х ГГН се наблюдава при 0,3% от пациентите, лекувани с адалимумаб и при 0,6% от контролните пациенти.

В контролирани проучвания на адалимумаб (начални дози 80 mg в Седмица 0, следвани от 40 mg през седмица, започвайки от Седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици със средна експозиция от съответно 166,5 дни при пациенти, лекувани с адалимумаб, и 105,0 дни при пациенти, лекувани с контрола, съответно увеличение на стойностите на АЛАТ ≥ 3 х ГГН са настъпили при 2,4% от пациентите на адалимумаб и при 2,4% от контролните пациенти.

В контролираното фаза 3 проучване 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 ≥ 3 X ULN се наблюдават при 1,1% (1/93) от пациентите.

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

Съпътстващо лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана дозолимитираща 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

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

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF. Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с 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 цитокините (IL-6) в серума в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Нивата на матриксните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3) в серума, които предизвикват ремоделиране на тъканите, водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след приложение на адалимумаб. При пациентите на лечение с адалимумаб обикновено се наблюдава 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 TNFα. Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

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

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

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

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

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

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

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

на заболяването (според рентгенологичните резултати). Проучване III при РА е имало за първична крайна точка и установяването на промените в качеството на живот.

Отговор по ACR

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

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

Отговор	Проучване I при РА[а**]		Проучване II при РА[а**]		Проучване III при РА[а**]	
	плацебо/ МТХ[в] n=60	адалимумаб[б]/ МТХ[в] n=63	плацебо n=110	адалимумаб[б] n=113	плацебо/ МТХ[в] n=200	адалимумаб[б]/ МТХ[в] n=207
ACR 20						
6 месеца	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 месеца	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 месеца	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	4,5%	23,2%

[а] Проучване I при РА в 24 седмица, проучване II при РА в 26 седмица и проучване III при РА 24 и 52 седмици

[б] 40 mg адалимумаб, прилагани през седмица

[в] МТХ= метотрексат

[**] $p < 0,01$, адалимумаб *спрямо* плацебо

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

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

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

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

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

Таблица 9. Отговори по ACR в проучване V при РА (процент пациенти)

отговор	**MTX n=257**	**Адалимумаб n=274**	**адалимумаб/ MTX n=268**	**p-стойност**[а]	**p-стойност**[б]	**p-стойност**[в]
ACR 20						
52 Седмица	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 Седмица	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 Седмица	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 Седмица	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

[в] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията адалимумаб и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

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

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

Рентгенологичен отговор

В проучване III при РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са били със средна продължителност на ревматоидния артрит от около 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните увреждания в ставите, която е представена като промяна в модифицирания общ скор по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скора за ерозиите и скора за стеснението на ставното пространство. Пациентите на адалимумаб/метотрексат са показали статистически значимо по-малка рентгенологично оценена прогресия в 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 10).

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

Таблица 10. Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III при РА

	плацебо/ MTX[а]	адалимумаб/ MTX 40 mg през седмица	плацебо/MTX- адалимумаб/MTX (95% доверителен интервал [б])	p-стойност
общ скор по Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001в
скор за ерозии	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
скор за JSN[г]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[а] метотрексат

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

[в] въз основа на ранков анализ

[г] Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

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

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

	MTX n=257 (95% доверителен интервал)	адалимумаб n=274 (95% доверителен интервал)	адалимумаб/ MTX n=268 (95% доверителен интервал)	p-стойност [а]	p-стойност [б]	p-стойност[в]
общ скор 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
скор за ерозии	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
скор за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

[в] p-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 отвореното разширено проучване V при РА, средната промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ скор по Sharp е била 10,8, 9,2 и 3,9 при пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с метотрексат, монотерапия с 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 били оценени, използвайки индекса на инвалидизация от „Въпросника за оценка на здравето“ (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите първоначални подходящи и добре контролирани проучвания, което е било предварително уточнена първична крайна точка в Седмица 52 при проучване III при РА. Всички дозировки/схеми на приложение на адалимумаб в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрение в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III при РА, същото е наблюдавано в Седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на приложение на адалимумаб във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрение в сбора от скоровете на физическите компоненти, както и със статистически значими скорове в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на скоровете от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV при РА).

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

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

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

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

При по-голямото проучване I при АС при 315 пациенти, резултатите са показали статистически значимо 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 при АС – Проучване I намаляване на признаците и симптомите

отговор	плацебо N=107	адалимумаб N=208
ASAS[а] 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[б] 50		
Седмица 2	4%	20%***
Седмица 12	16%	45%***
Седмица 24	15%	42%***

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

[а] оценки при анкилозиращ спондилитASAS

[б] индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath

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

Сходни тенденции (не всички статистически значими) са били наблюдавани и при по-малкото рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване II при 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 отворено проучване.

Проучване nr-axSpA I

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

На изходно ниво тридесет и трима (18%) пациенти са лекувани съпътстващо с модифициращи болестта 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 на nr-axSpA I

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

[а] оценка на Международно дружество по спондилоартрит
[б] Bath индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит
[в] скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит
[г] средна промяна от изходното ниво
[д] n=91 плацебо и n=87 адалимумаб
[е] С-реактивен протеин с висока чувствителност (mg/L)
[ж] n=73 плацебо and n=70 адалимумаб
[з] Сдружение за изследване на анкилозиращ спондилоартрит в Канада
[и] n=84 плацебо и адалимумаб
[й] n=82 плацебо и n=85 адалимумаб
***, **, * статистически значимо съответно при $p < 0,001$, $< 0,01$ и $< 0,05$ за всички сравнения между адалимумаб и плацебо.

В отвореното разширено проучване подобрението на признаците и симптомите е поддържано с терапия с адалимумаб до Седмица 156.

Инхибиране на възпалението

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

Качество на живот и физическа активност

Свързаното със здравето качество на живот и физическа активност са оценени с помощта на HAQ-S и SF-36 въпросници. От изходно ниво до 12-та Седмица адалимумаб е показал статистически значимо по-голямо подобрение в крайния скор на HAQ-S и при SF-36 скор на физическата компонента (PCS) в сравнение с плацебо. Подобряване на качеството на живот и физическата активност е било поддържано по време на отворено разширено проучване до Седмица 156.

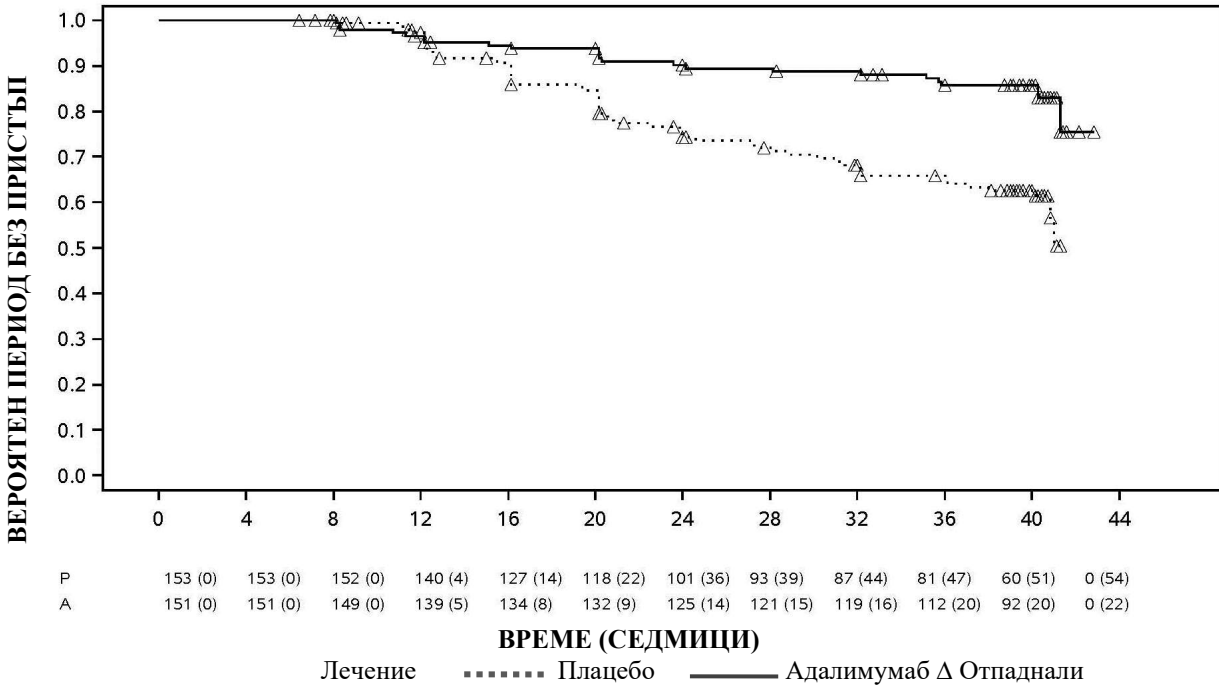
Проучване nr-axSpA II

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

НСПВС са включени в откритият период на проучването nr-axSpA II, през което време получават адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 28 седмици. За тези пациенти има обективни доказателства за възпаление на сакроилиачните стави или гръбначния стълб, доказани с ЯМР или повишени нива на hs-CRP. Пациентите, които постигат устойчива ремисия в продължение на минимум 12 седмици (N=305) (ASDAS < 1,3 на Седмици 16, 20, 24 и 28) през откритият период, в последствие са рандомизирпани 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 двойносляп плацебо-контролиран период (обща продължителност на проучването 68 седмици). На пациентите с пристъп на болестта по време на двойнослепия период е разрешено спасително лечение с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на минимум 12 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност е делът на пациенти без пристъп на болестта до Седмица 68 от проучването. Пристъп по определение е оценка по ASDAS ≥ 2,1 при две последователни посещения през период от четири седмици. По-голямата част от пациентите, приемащи адалимумаб, не получават пристъп на болестта през двойнослепия период, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо (70,4% спрямо 47,1%, p<0.001) (Фигура 1).

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до настъпване на пристъп при проучване nr-axSpA II



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

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

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

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

Двойносляпо Отговор в Седмица 68	**Плацебо N=153**	**Адалимумаб N=152**
ASAS[а,б] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[а,б] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[а] частична ремисия	26,8%	42,1%**
ASDAS[в] Неактивно заболяване	33,3%	57,2%***
Частичен пристъп[г]	64,1%	40,8%***

а Оценка на Международно дружество по спондилоартрит

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

в Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит

г Частичен пристъп по определение е оценка по ASDAS ≥ 1,3, но < 2,1 при две последователни посещения.

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

Псориатичен артрит

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

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

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

	проучване I при ПсА		проучване II при ПсА	
отговор	плацебо N=162	адалимумаб N=151	плацебо N=49	адалимумаб N=51
ACR 20				
12 Седмица	14%	58%***	16%	39%*
24 Седмица	15%	57%***	неприл.	неприл.
ACR 50				
12 Седмица	4%	36%***	2%	25%***
24 Седмица	6%	39%***	неприл.	неприл.
ACR 70				
12 Седмица	1%	20%***	0%	14%*
24 Седмица	1%	23%***	неприл.	неприл.

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

* p < 0,05 за всички сравнения между адалимумаб и плацебо

неприл. неприложимо

ACR отговорите при проучване I при ПсА са били сходни със и без съпътстващо лечение с метотрексат. ACR отговорите са поддържани при отвореното разширено проучване до 136 седмици.

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

Лечението с адалимумаб е намалило степента на прогресия на периферното ставно увреждане, в сравнение с лечението с плацебо, според измерената промяна от изходното ниво на mTSS (средна стойност ± SD), 0,8 ± 2,5 в групата на плацебо (в Седмица 24), в сравнение с 0,0 ± 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 подобрение на физическата функция, оценено по HAQ и Кратката форма на изследването върху здравето (SF 36), в сравнение с пациентите на плацебо, на Седмица 24. Подобряването на физическата функция е продължило и през отвореното разширено проучване до Седмица 136.

Псориазис

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

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

Проучване II на псориазис (CHAMPION) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб *спрямо* метотрексат (MTX) и плацебо при 271 пациенти. Пациентите са получили плацебо, начална доза MTX от 7,5 mg, а след това нарастващи дози до Седмица 12, с максимална доза от 25 mg, или начална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (една седмица след началната доза) за 16 седмици. Няма налични данни, сравняващи адалимумаб и MTX след 16 седмици на лечение. При пациентите, получаващи MTX, които са постигнали ≥PASI 50 отговор в 8 и/или 12 Седмица, не е допуснато по-нататъшно увеличаване

на дозата. Във всички групи на лечение, на изходно ниво средният скор по PASI е бил 19,7, а PGA скорът на изходно ниво е варирал от „лек“ (<1%) до „умерен“ (48%) до „тежък“ (46%) до „много тежък“ (6%).

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

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

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

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

[а] процент на пациентите достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой

[б] p< 0,001 адалимумаб спрямо плацебо

Таблица 17. Ps проучване II (CHAMPION) - резултати за ефикасност в седмица 16

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

[а] p<0,001 адалимумаб спрямо плацебо

[б] p<0,001 адалимумаб спрямо метотрексат

[в] p<0,01 адалимумаб спрямо плацебо

[г] p<0,05 адалимумаб спрямо метотрексат

В проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са били с отговор 75 по PASI и са били повторно рандомизирани на плацебо в Седмица 33, в сравнение с 5% продължили на адалимумаб, p<0,001, са показали „загуба на задоволителен отговор“ (скор по PASI след Седмица 33 и след това или преди Седмица 52, достигнали до <PASI 50 отговор, съотнесен към изходното ниво, с минимум 6-точки увеличение на скора по PASI, съотнесен към Седмица 33). От пациентите, които са загубили задоволителния отговор след повторното рандомизиране на плацебо и след това са били включени в отвореното разширено проучване, 38% (25/26) и 55% (36/66) са достигнали отново отговор 75 по PASI, съответно след 12 и 24 седмици на възобновено лечение.

Общо 233 пациенти с отговор 75 по PASI 75 в Седмица 16 и Седмица 33 са получили продължително лечение с адалимумаб за 52 седмици в проучване I на псориазис, и са продължили адалимумаб в отвореното разширено проучване. Отговор 75 по PASI и честотата на отговор „изчистване“ или „минимално“ по PGA при тези пациенти са били, съответно 74,7% и 59,0%, след допълнително 108-седмично открито лечение (общо 160 седмици). В анализа, при

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

Общо 347 пациенти с траен отговор са участвали в отвореното разширено проучване за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. В периода на прекратяване на лечението, симптомите на псориазис са се възвърнали постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA „умерено“ или по-лошо), приблизително 5 месеца. Нито един от пациентите не е получил ребаунд ефект по време на периода на прекратяване на лечението. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са участвали в периода на възобновяване на лечението имат PGA отговор „изчистване“ или „минимално“ след 16-седмично възобновено лечение, независимо от това дали са имали релапс, по време на периода на прекратяване на лечението (съответно 69,1%[123/178] и 88,8% [95/107] за пациентите с релапс и тези без релапс, в периода на прекратяване на лечението). Сходен профил на безопасност, с този преди прекратяване на лечението, е наблюдаван и по време на възобновеното лечение.

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

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

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

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили начална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с адалимумаб за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноките 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≥10% (60% от пациентите) и BSA<10% и ≥5% (40% от пациентите)).

Таблица 18. Ps проучване IV – резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

крайна точка	Седмица 16 плацебо- контролирано		Седмица 26 плацебо-контролирано		Седмица 52 открито
	плацебо N=108	адалимумаб 40 mg през седмица N=109	плацебо N=108	адалимумаб 40 mg през седмица N=109	адалимумаб 40 mg през седмица N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F чисто/ минимално и ≥ 2-степен на подобрение (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
обща промяна в проценти на псориазис на ноктите на ръцете, NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p<0,001, адалимумаб *спрямо* плацебо

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

Гноен хидраденит

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

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

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

Пациентите, участващи в проучвания ГХ-I и ГХ-II, са били подходящи за участие в отвореното разширено проучване, в което адалимумаб 40 mg е прилаган всяка седмица. Средната

експозиция на адалимумаб при всички популации е била 762 дни. По време на всичките три проучвания, пациентите са прилагали всеки ден локално антисептично измиване.

Клиничен отговор

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

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

Таблица 19. Резултати за ефикасност на 12-та седмица, проучвания ГХ I и II

	проучване ГХ I		**проучване ГХ II**	
	плацебо	**адалимумаб 40 mg седмично**	**плацебо**	**адалимумаб 40 mg седмично**
клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR)[а]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30% намаляване на кожната болка[б]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

* $p < 0.05$,

*** $p < 0{,}001$, адалимумаб в сравнение с плацебо

а сред всички рандомизирани пациенти

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

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

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

При пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg веднъж седмично в Седмица 12, процентът HiSCR в Седмица 36 е по-висок при пациентите, които продължават ежеседмично адалимумаб, отколкото при пациенти, при които честотата на приема е била намалена до през седмица или при които лечението е прекратено (вж. таблица 20).

Таблица 20. Дял на пациентите[а], постигнали HiSCR[б] в Седмици 24 и 36 след преназначаване на терапията на един път седмично адалимумаб в Седмица 12

	плацебо (прекратяване на лечението) N = 73	**адалимумаб 40 mg през седмица N = 70**	**адалимумаб 40 mg седмично N = 70**
Седмица 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Седмица 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[а] пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg седмично след 12 седмици на лечение

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

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

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

Болест на Crohn

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

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

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

В таблица 21 са представени индукцията на ремисия и честотата на отговор 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, неприемали инфликсимаб			**Проучване II на CD: пациенти, предходно приемали инфликсимаб**	
	плацебо N=74	**адалимумаб 80/40 mg N=75**	**адалимумаб 160/80 mg N=76**	**плацебо N=166**	**адалимумаб 160/80 mg N=159**
Седмица 4					
клинична ремисия	12%	24%	36%*	7%	21%*
клиничен отговор (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

В Седмица 4 на проучване III на CD при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в Седмица 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в таблица 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. Поддържне на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

	плацебо	**40 mg адалимумаб през седмица**	**40 mg адалимумаб всяка седмица**
Седмица 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
клинична ремисия	17%	40%*	47%*
клиничен отговор (CR-100)	27%	52%*	52%*
пациенти в ремисия без стероиди за >=90 дни[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
клинична ремисия	12%	36%*	41%*
клиничен отговор (CR-100)	17%	41%*	48%*
пациенти в ремисия без стероиди за >=90 дни[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

[a] от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD статистически значимо 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 (скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски подскор от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

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

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

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

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

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

	плацебо	**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% **(N=140)**	13% **(N=150)**
Седмица 8 и 52		
продължителен отговор	12%	24%**
продължителна ремисия	4%	8%*
продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

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

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

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

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

a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

От пациентите, при които е наблюдаван отговор през Седмица 8, през Седмица 52 47% са имали отговор, 29% са били в ремисия, 41% са показали 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 разширено проучване (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 скора 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 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 задължителен график на намаляване на дозата, с пълно прекратяване на кортикостероидното лечение до Седмица 15.

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

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

Пациентите, приключили участието си в проучвания UV I и UV II, отговарят на условията за включване в неконтролирано дългосрочно продължение на проучването с първоначално планирана продължителност 78 седмици. На пациентите се разрешава да продължат приема на лекарствения продукт 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 върху степента на неуспех на лечението спрямо плацебо (вж. фигура 2).

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

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

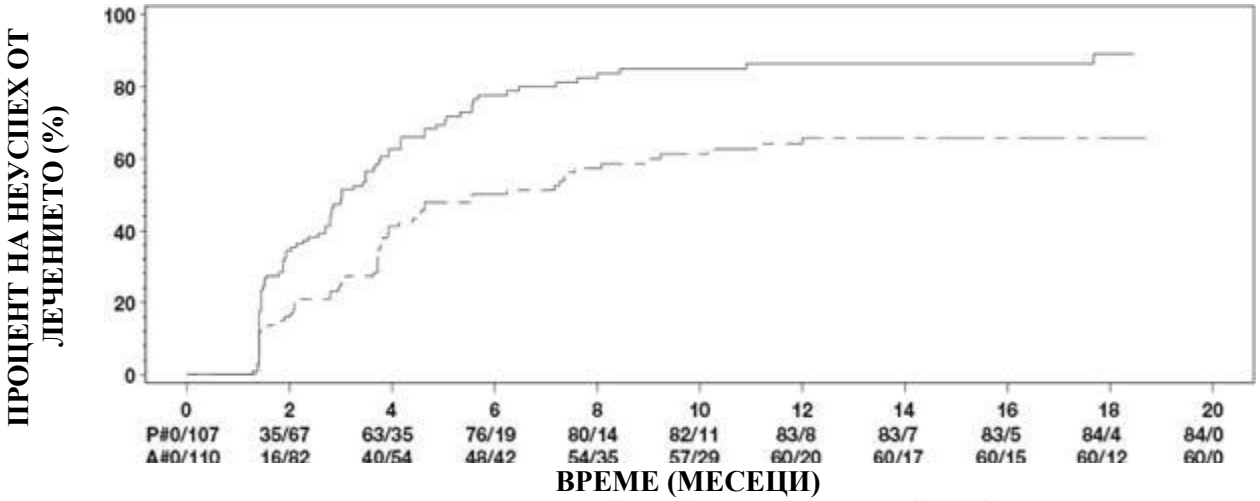
Забележка: неуспех на лечението в или след Седмица 6 (проучване UV I) или в или след Седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех на лечението, са цензурирани в момента на отпадане.

[а] КР (коефициент на риск) за адалимумаб спрямо плацебо от регресия на пропорционалните рискове с отчитане на лечението като фактор.

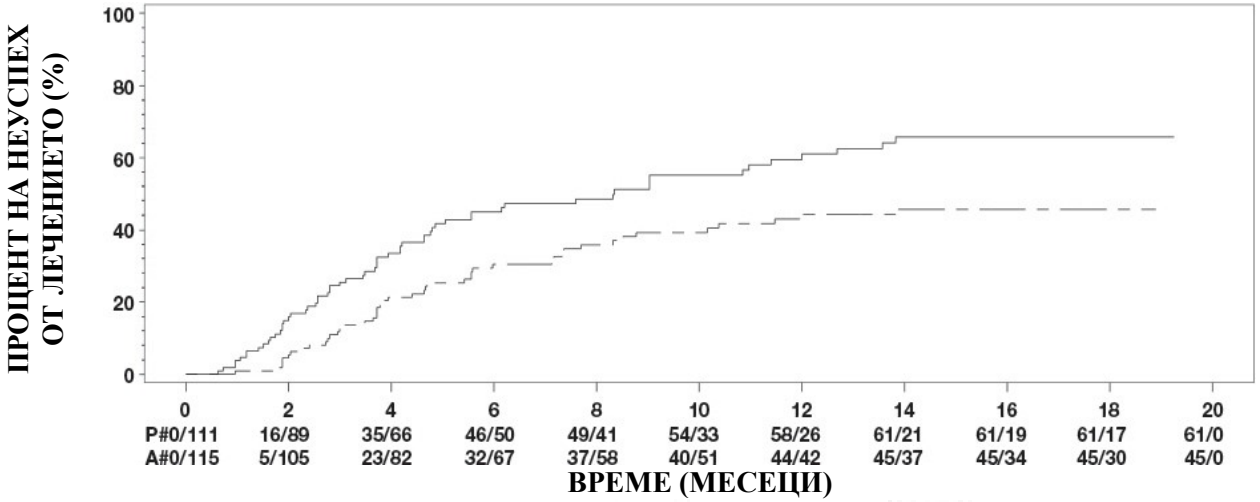
[б] Двустранна *p*-стойност от log-rank тест.

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

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



Проучване UV I Лечение Плацебо Адалимумаб



Проучване UV II Лечение Плацебо Адалимумаб

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

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

От 424 пациенти, включени в неконтролираните, дългосрочни разширени проучвания 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 ≤ 0,5+, VH степен ≤ 0,5+), които приемат кортикостероид с доза ≤ 7,5 mg дневно, и 178 (66,2 %) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,6% от очите на Седмица 78. Данните за периода след седмица 78 обикновено съответстват на тези резултати, но броят на включените участници намалява след този период. Като цяло сред пациентите, които прекратяват участието си, 18% са прекратили поради нежелани събития, а 8% - поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

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

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

пЮИА-I

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

Таблица 25. Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимумаб по време на фазата OL LI

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

Пациентите, показващи педиатричен отговор 30 по ACR (Американския колеж по радиология) в Седмица 16, са били преценени като подходящи за рандомизиране в двойносляпата (DB) фаза и са приемали или адалимумаб 24 mg/m^2 до максимум от 40 mg, или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до обостряне на заболяването. Критериите за 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 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[а] (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

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

[б] p = 0,015

[в] 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, Hyrimoz 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/m^2 телесна повърхност (BSA) до максимум от 20 mg всяка втора седмица, в продължение на поне 24 седмици. Повечето участници, по време на проучването са използвали MTX, като по-рядко се съобщава за едновременна употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

PedACR30 отговорът на Седмица 12 и Седмица 24 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 Седмица 24 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 Седмица 24 (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 проучване при 46 педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години) с умерен артрит, свързан с ентезит. Пациентите са рандомизирани да получат на 24 mg/m^2 телесна повърхност (BSA) адалимумаб до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от открит (OL) период, по време на който пациентите са получавали 24 mg/m^2 BSA адалимумаб до максимум 40 mg през седмица подкожно за още 192 седмици. Първичната крайна точка е процентната промяна от изходно ниво до Седмица 12 в броя на активните стави с артрит (подуване, което не се дължи на малформация или стави със загуба на подвижност плюс болка и/или чувствителност), която е постигната със средно намаление на процента от -62,6% (медиана на процентната промяна -88,9%) при пациентите в групата с адалимумаб в сравнение с -11,6% (медиана на процентната промяна -50,0%) при пациентите в групата на плацебо. Подобрението в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до Седмица 156 при 26 от 31(84%) пациенти в групата на адалимумаб, останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобрение във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Ефикасността на адалимумаб е оценявана в едно рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване на 114 педиатрични пациенти от 4-годишна възраст с тежък хроничен плакатен псориазис (определен по PGA със засягане ≥ 4 или > 20% BSA, или засягане > 10% BSA с много плътни лезии, или по PASI ≥ 20, или ≥ 10 с клинично значимо засягане на лицето, гениталиите или ръцете/стъпалата), който се контролира недостатъчно с локална терапия и хелиотерапия или фототерапия.

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

Таблица 27. Резултати за ефикасност при педиатричен плакатен псориазис след 16 седмици

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

[а] MTX = метотрексат

[б] P = 0,027, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX

[в] 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 проучвания 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 оценена 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 28.

Таблица 28. Подържаща 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 скора с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 29. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 30.

Таблица 29. Педиатрично проучване на CD
PCDAI Клинична ремисия и Отговор

	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица **N = 93**	**Ниска Доза 20/10 mg** през седмица **N = 95**	**P стойност***
Седмица 26			
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 30. Педиатрично проучване на CD
Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата

	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица	**Ниска Доза 20/10 mg** през седмица	**P стойност[1]**
Прекратили кортикостероидите	**N = 33**	**N = 38**	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия[3]	**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 фистулина изходно ниво за поне 2 последователни визити след изходно ниво

Статистически значимо повишаване (подобрение) 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 подобрение 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 са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване 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 конвенционалната 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 индукциония 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 ≥ 30% от изходното ниво), са рандомизирани равно да получават двойно-сляпо поддържащо лечение с адалимумаб при доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица, или поддържаща доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица. Преди промяната на дизайна на проучването 12 допълнителни пациенти, при които е наблюдаван клиничен отговор според PMS, са рандомизирани да получават плацебо, но не са включени в потвърдителния анализ на ефикасността.

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

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

Резултати за 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 след 8 седмици

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

На Седмица 52 клинична ремисия според FMS при пациентите с отговор на Седмица 8, клиничен отговор според FMS (дефиниран като понижение на скор по Мауо ≥ 3 точки и ≥ 30% от изходното ниво) при пациентите с отговор на Седмица 8, заздравяване на лигавицата (дефинирано като ендоскопски субскор по Мауо ≤ 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 след 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%)
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%)

	Адалимумаб[а] Максимално 40 mg през седмица N = 31	**Адалимумаб[б] Максимално 40 mg всяка седмица** N = 31
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 в Седмица 52 или са рандомизирани да получават повторно индукционно, или поддържащо лечение се считат за такива без отговор за крайните точки в Седмица 52		

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

Таблица 33. Резултати за изследователски крайни точки според PUCAI

	Седмица 8	
	Адалимумаб[а] Максимално 160 mg на Седмица 0/плацебо на Седмица 1 N = 30	**Адалимумаб[б,в] Максимално 160 mg на Седмица 0 и Седмица 1** N = 47
Клинична ремисия според PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Клиничен отговор според PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Седмица 52	
	Адалимумаб[г] Максимално 40 mg през седмица N = 31	**Адалимумаб[д] Максимално 40 mg всяка седмица** N = 31
Пациенти с клинична ремисия според PUCAI на Седмица 8 според PMS	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Пациенти с клиничен отговор според PUCAI на Седмица 8 според PMS	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[а] Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) през Седмица 0, плацебо на Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) в 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 скоровете 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

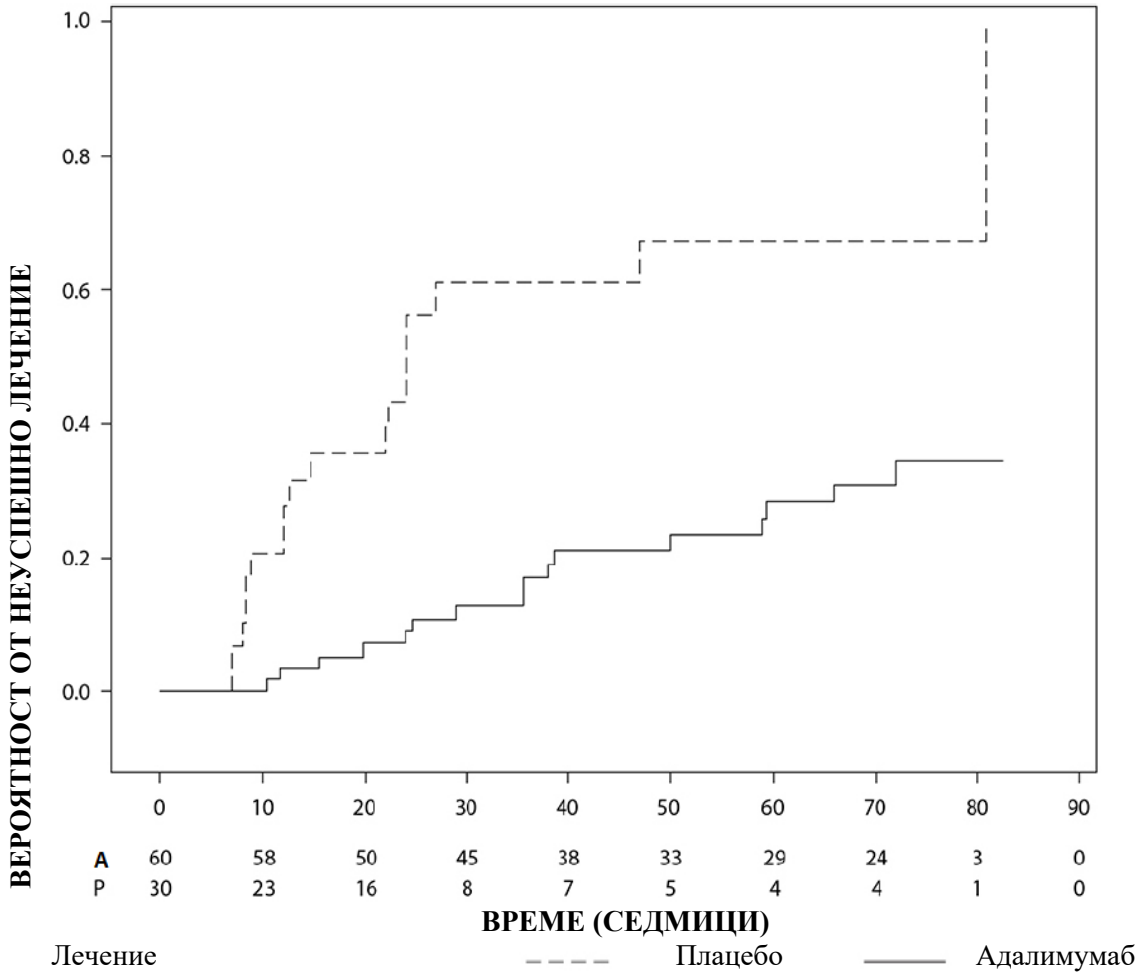
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите 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 значително 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 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 3: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



Забележка: P = плацебо (брой в риск); A = Адалимумаб (брой в риск).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на единична доза от 40 mg абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Средната абсолютна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след единична подкожна доза от 40 mg, е била 64%. След еднократно интравенозно приложение на дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg) клирънсът е варирал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (Vss) е варирал между 5 и 6 литра, а средният терминален полуживот е бил около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е варирала 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 приложение на метотрексат) и съответно 8 до 9 μg/ml (при съпътстващо приложение на метотрексат). Най-ниските нива на адалимумаб в серума в стационарно състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

След подкожно приложение на 24 mg/m^2 (максимум от 40 mg) през седмица при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА) на възраст 4 до 17 години средните

най-ниски концентрации на адалимумаб в серума в стационарно състояние (измерени от седмица 20 до 48) са били 5,6 ± 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 приложение на метотрексат.

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст 2 до <4 години или на възраст 4 години и повече, с тегло <15 kg, лекувани с адалимумаб 24 mg/m^2, средните най-ниски концентрации на адалимумаб в серума в стационарно състояние са били 6,0 ± 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 приложение на метотрексат.

След приложението на 24 mg/m^2 (максимум 40 mg) подкожно през седмица на пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години средните минимални концентрации на адалимумаб в серума в стационарно състояние (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.

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).

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, средната (±SD) минимална концентрация в стационарно състояние в Седмица 68 е била 8,0 ± 4,6 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 7-8 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 експозицията на адалимумаб може да се повлияе от телесната маса, при юноши с по-високо телесно тегло и неадекватен отговор може да има полза от препоръчителната доза за възрастни 40 mg всяка седмица.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза от 80 mg адалимумаб през Седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб през Седмица 2, постига средна най-ниска концентрация на адалимумаб в серума приблизително 5,5 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 концентрация в стационарно състояние на адалимумаб в серума 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 най-ниски нива в стационарно състояние 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 отворено проучване в Седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло от 40 kg. В Седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg

през седмица) в групи на поддържащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната стойност (±SD) на най- ниските концентрации на адалимумаб в серума, постигнати в Седмица 4 са 15,7 ± 6,6 μg/ml за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и 10,6 ± 6,1 μg/ml за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

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

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

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

При възрастни пациенти с увеит натоварваща доза 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.

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

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

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните проучвания 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 приблизително 4,5 μg/ml (съответно 95% ДИ 0,4-47,6 и 1,9-10,5).

Елиминиране

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

Чернодробно или бъбречно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Адипинова киселина
Лимонена киселина монохидрат
Натриев хлорид
Манитол (Е 421)
Полисорбат 80 (Е 433)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH) (Е 507)
Натриев хидроксид (за корекция на pH) (Е 524)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,4 ml разтвор в спринцовка за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I, с гумена глава на буталото (бромбутилова гума) и игла от неръждаема стомана 29 G с автоматичен предпазител на иглата с място за хващане, гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и пластмасово бутало.

Опаковка от 2 предварително напълнени спринцовки в блистер

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,8 ml разтвор в спринцовка за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I, с гумена глава на буталото (бромбутилова гума) и игла от неръждаема стомана 29 G с автоматичен предпазител на иглата с място за хващане, гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и пластмасово бутало.

Опаковки от 1 и 2 предварително напълнени спринцовки в блистер
Групова опаковка, съдържаща 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени спринцовки в блистер

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

0,8 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, монтирана в триъгълна писалка с прозрачно прозорче и етикет. Спринцовката в писалката е направена от стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана 29 G, вътрешна гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и гумена глава на буталото (бромбутилова гума).

Опаковки от 1 и 2 предварително напълнени писалки
Групова опаковка, съдържаща 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени писалки

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснатина 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.

Пълни указания за употреба са представени в листовката, в точка 7 „Указания за употреба”.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/18/1286/007

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/18/1286/001
EU/1/18/1286/002
EU/1/18/1286/003

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/18/1286/004
EU/1/18/1286/005
EU/1/18/1286/006

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

Дата на първо разрешаване: 28 юли 2018 г.
Дата на последно подновяване: 15 февруари 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка 0,2 ml предварително напълнена спринцовка с единична доза съдържа 20 mg адалимумаб (adalimumab).

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

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

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка 0,8 ml предварително напълнена спринцовка с единична доза съдържа 80 mg адалимумаб (adalimumab).

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка единична доза в предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб (adalimumab).

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка
Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (SensoReady)

Бистър до слабо опалесциращ, безцветен или бледожълтеникав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Hyrimoz в комбинация с метотрексат е показан за:

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

Hyrimoz 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

Hyrimoz в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти, навършили 2 години, при които отговорът към един или повече от модифициращите болестта антиревматични лекарства (DMARD) е бил недостатъчен. Hyrimoz 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

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

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Hyrimoz 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

Hyrimoz 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 от ЯМР, които са имали неадекватно повлияване или непоносимост към нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС).

Псориатичен артрит

Hyrimoz е показан за лечение на активна и прогресивна форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифициращата болестта антиревматоидна лекарствена терапия, е бил недостатъчен.

Доказано е, че адалимумаб намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане, измерено с рентгеново изследване при пациенти с полиартикуларен симетричен подтип на заболяването (вж. точка 5.1) и подобрява физическата активност.

Псориазис

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

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

Hyrimoz 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)

Hyrimoz 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

Hyrimoz 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 имуносупресор или при такива, които имат непоносимост или медицински противопоказания за подобен вид терапии.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Hyrimoz е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (навършили 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

Hyrimoz 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

Hyrimoz е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на улцерозен колит при педиатрични пациенти (навършили 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

Hyrimoz 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

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

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

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

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

При монотерапия, някои пациенти, при които отговорът към терапията Hyrimoz 40 mg през седмица е понижен, могат да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

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

Hyrimoz 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 приложение на адалимумаб след 70-дневно или по-продължително прекъсване води до същатата 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 Hyrimoz 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 Hyrimoz за възрастни пациенти е начална доза от 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, една седмица след началната доза.

За поддържаща доза е наличен Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

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 Hyrimoz 40 mg през седмица може да имат положителен ефект от увеличаване на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Ползите и рисковете от продължителната терапия с Hyrimoz 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица трябва да бъдат внимателно преоценени при пациенти с недостатъчен отговор след увеличаване на дозата (вж. точка 5.1). Ако бъде постигнат задоволителен отговор с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, впоследствие дозата може да бъде намалена до 40 mg през седмица.

Hyrimoz 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 Hyrimoz за възрастни пациенти с гноен хидраденит (ГХ) е 160 mg първоначално в ден 1 (приложени като две 80 mg инжекции или четири 40 mg инжекции в един ден или като една 80 mg инжекция или две 40 mg инжекции на ден в два последователни дни), последвано от 80 mg две седмици по-късно в ден 15 (приложени като една 80 mg инжекция или 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 една 80 mg инжекция или две инжекции по 40 mg в един и същи ден). Ако е необходимо, антибиотиците могат да бъдат продължени по време на лечението с Hyrimoz. Препоръчително е пациентите да използват локално антисептично измиване на техните лезии от ГХ ежедневно по време на лечението с Hyrimoz.

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

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

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

Hyrimoz 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 приложение на Hyrimoz 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 две 80 mg инжекции или четири инжекции по 40 mg в рамките на един ден или като една 80 mg инжекция или две инжекции по 40 mg на ден в рамките на два последователни дни), последвани от 80 mg в Седмица 2 (приложени като една 80 mg инжекция или две инжекции по 40 mg в рамките на един ден), със съзнанието, че рискът от нежелани събития е по-висок при приложение на по- висока индукционна доза.

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

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

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

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

По време на поддържащата терапия, дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с насоките за клинична практика.

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

Hyrimoz 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 Hyrimoz за възрастни пациенти с увеит е начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза.
Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка се предлага за поддържаща доза.
Има ограничен опит относно започване на лечение само с адалимумаб. Лечението с Hyrimoz 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 Hyrimoz.

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

Hyrimoz 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

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Адалимумаб не е проучван при тези популации от пациенти. Не може да се направят препоръки по отношение на дозата.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

Таблица 1. Доза Hyrimoz 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 съответна употреба на адалимумаб при пациенти на възраст под 2 години за това показание.

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

Артрит, свързан с ентезит

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

Таблица 2. Доза Hyrimoz 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.

Hyrimoz 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 Hyrimoz в педиатричната популация за показанията анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит.

Псориазис с плаки при педиатрични пациенти

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

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

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

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

Ако е показано повторно лечение с адалимумаб, трябва да 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 съответна употреба на адалимумаб при деца на възраст под 4 години за това показание.

Hyrimoz 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 проучвания 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 Hyrimoz 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 Hyrimoz 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 Hyrimoz, ако е необходимо. Препоръчително е по време на лечението с Hyrimoz 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 Hyrimoz 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 съответна употреба на адалимумаб при деца на възраст под 12 години при това показание.

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

Таблица 4. Доза Hyrimoz 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 като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с приложение на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: • 80 mg на Седмица 0 и 40 mg на Седмица 2	20 mg през седмица
≥ 40 kg	• 80 mg на Седмица 0 и 40 mg на Седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с приложение на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: • 160 mg на Седмица 0 и 80 mg на Седмица 2	40 mg през седмица

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

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

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

Няма съответна употреба на адалимумаб при деца на възраст под 6 години за това показание.

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

Таблица 5. Доза Hyrimoz 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 една 80 mg инжекция или 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 две 80 mg инжекции или 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 една 80 mg инжекция или две инжекции по 40 mg в един ден)	• 80 mg през седмица (приложени като една 80 mg инжекция или две инжекции по 40 mg в един ден)

* Педиатричните пациенти, които навършат 18 години, докато приемат Hyrimoz, 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 Hyrimoz при деца на възраст под 6 години при това показание.

Hyrimoz 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 Hyrimoz при педиатрични пациенти с увеит навършили 2 години зависи от телесното тегло (таблица 6). Hyrimoz се прилага чрез подкожна инжекция.

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

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

Няма съответна употреба на Hyrimoz 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).

Hyrimoz 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

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

Адалимумаб се предлага и с други количества на активното вещество и лекарствени форми.

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 Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Инфекции

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

Лечението с Hyrimoz 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 Hyrimoz трябва да бъдат обмислени преди започване на лечението (вж. *Други опортюнистични инфекции*).

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

Сериозни инфекции

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

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

Туберкулоза

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

Преди започване на лечението с Hyrimoz всички пациенти трябва да се оценят за активна и неактивна („латентна“) туберкулозна инфекция. Тази оценка трябва да включва подробна медицинска оценка на анамнезата на пациентите за туберкулоза или възможен предхождащ контакт с хора с активна туберкулоза и предходаща и/или настояща имуносупресивна 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 Hyrimoz 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 Hyrimoz, и в съответствие с местните препоръки.

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

Други опортюнистични инфекции

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

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

Реактивиране на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, е наблюдавано реактивиране на хепатит В. Някои случаи са с летален изход. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с Hyrimoz. 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 Hyrimoz, 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 реактивиране на HBV. При пациенти, които развиват реактивиране на HBV, Hyrimoz трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително адалимумаб, са били свързани с ново възникване или обостряне на клиничните симптоми и/или рентгенографски данни за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражнят повишено внимание при обмисляне приложението на Hyrimoz при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обсъди прекратяване на приема на Hyrimoz. 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 Hyrimoz, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб са редки по време на клиничните проучвания. Алергични реакции, които не са сериозни и са свързани с адалимумаб са нечести по време на клиничните проучвания. Получавани са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия след приложение на адалимумаб. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Hyrimoz 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-, NK-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

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

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които фатални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението ≤ 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 Hyrimoz. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Hyrimoz (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 Hyrimoz при тези пациенти (вж. точка 4.8).

Всички пациенти и, по-специално, пациентите с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или пациентите с псориазис и анамнеза за PUVA лечение, трябва да бъдат изследвани за наличието на немеланомен кожен рак преди и по време на лечението с Hyrimoz. Докладвани

са също и меланом и Merkel-клетъчен карцином при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително адалимумаб (вж. точка 4.8).

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

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

Хематологични реакции

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

Ваксинации

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

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

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

Застойна сърдечна недостатъчност

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

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

Автоимунни процеси

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

Съпътстващо приложение на биологични DMARDs или TNF-антагонисти

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания със съпътстващо приложение на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерсепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното приложение на етанерсепт. Поради естеството на нежеланите реакции, наблюдавани при комбинираната терапия с етанерсепт и анакинра, сходна токсичност би могла да произтече и от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Ето защо, не се препоръчва комбинацията на адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.5).
Съпътстващото приложение на адалимумаб с други биологични DMARDs (например анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва, поради вероятно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаймодействия (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 Hyrimoz, 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 навършили 65 години (3,7%) е по-висока от тази сред пациентите на възраст под 65 години (1,5%). Някои от случаите са с летален изход. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 0,8 ml, на 0,4 ml или на доза 0,2 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и 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 приложението му като монотерапия. Приложението на адалимумаб без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

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 аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са докладвани случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

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

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

Адалимумаб може да премине през плацентата в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с адалимумаб по време на бременност. Следователно, тези кърмачета може да бъдат изложени на повишен риск от инфекция. Приложението на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина)

при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва до 5 месеца, след последното приложение на адалимумаб инжекция на майката, по време на бременност.

Кърмене

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

Hyrimoz 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 Hyrimoz (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Адалимумаб е проучван в основни контролирани и отворени проучвания при 9 506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и пациенти с аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориатичен артрит, 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 синузит), 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), реактивиране на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепатоспленален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на адалимумаб.

Докладвани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения, апластична анемия, централни и периферни демилинизиращи 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 (СОК) и честота в таблица 7 по-долу: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до < 1/10); нечести (≥1/1 000 до < 1/100): редки (≥ 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 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-органни класове	**Честота**	**Нежелана реакция**
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, синузит, 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 *mycobacterium avium complex*), бактериални инфекции, очни инфекции, дивертикулит [1)]

Системо-органни класове	**Честота**	**Нежелана реакция**
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)*	Чести	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином), доброкачествена неоплазма
	Нечести	Лимфом**, неоплазма на солиден орган (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	Левкемия [1)]
	С неизвестна честота	Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом[1)], Merkel-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, 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	Мозъчно-съдов инцидент [1)], тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) [1)]

Системо-органни класове	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите
	Нечести	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Глухота, тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	Тахикардия
	Нечести	Миокарден инфаркт[1)] аритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, зачервяване, хематом
	Редки	Аневризма на аортата, оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробна емболия[1)], интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив[1)]
	Редки	Белодробна фиброза[1)]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, *sicca syndrome* (синдром на Sjogren)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата[1)]
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит, реактивиране на хепатит B[1)], автоимунен хепатит[1)]
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност[1)]

Системо-органни класове	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис)[1)], уртикария, поява на синини (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алопеция[1)], пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване, поява на белези
	Редки	Еритема мултиформе[1)] синдром на Stevens-Johnson [1)], ангиоедем[1)], кожен васкулит[1)] лихеноидна кожна реакция[1)]
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозита[1)]
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром[1)]
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците, Хематурия
	Нечести	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия[1)]
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кървенето (включително удължаване на активираното парциално тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойноверижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
	С неизвестна честота	Повишено тегло[2)]

Системо-органни класове	Честота	Нежелана реакция
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване на рани

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

** включително отворените разширени проучвания

1) включително данни от спонтанни съобщения

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

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност 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 синузит. Повечето пациенти са продължили лечението с адалимумаб след отшумяване на инфекцията.

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

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

Злокачествени и 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 проучване 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 проучване 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 проучване 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, псориатичен артрит, псориазис, гноен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачест вени 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, сквамозноклетъчен карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,7 (1,4, 5,4) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфоми е била 0,7 (0,2, 2,7) 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 разширени проучвания с медиана на продължителност от приблизително 3,3 години, обхващащи 6 427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1 000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, 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 при ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания 11,9% от

пациентите, лекувани с адалимумаб и 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са със съобщени положителни титри в Седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с адалимумаб пациенти във всички проучвания при ревматоиден и 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 Фаза 3 клинични проучвания на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на АЛАТ ≥ 3 х ГГН (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години и с артрит, свързан с ентезит на възраст от 6 до 17 години, повишение на АЛАТ ≥ 3 х ГГН е наблюдавано при 6,1% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,3% от пациентите на лечение с контрола. Повечето случаи на повишение на АЛАТ възникват при съпътстваща употреба с метотрексат. Не е наблюдавано повишение на АЛАТ ≥ 3 х ГГН при клиничното проучване фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани Фаза 3 клинични проучвания на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишаване на АЛАТ ≥ 3 х ГГН (горната граница на нормата) настъпва при 0,9% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 0,9% от лекуваните с контрола пациенти.

В клинично проучване Фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn, в което е оценена ефикасността и безопасността на два съобразени с телесното тегло режима на поддържаща доза, след съобразено с телесното тегло индукционно лечение с продължителност до 52 седмици, настъпва повишаване на АЛАТ ≥ 3 х ГГН (горната граница на нормата) при 2,6% (5/192) от пациентите, като 4 от тях са приемали съпътстващи имуносупресори на изходно ниво.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с псориазис с плаки с контролен период от 12 до 24 седмици повишаване на АЛАТ ≥ 3 х ГГН (горната граница на нормата) настъпва при 1,8% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,8% от лекуваните с контрола пациенти.

Не е наблюдавано повишение на АЛАТ ≥ 3 х ГГН в клиничното проучване 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 АЛАТ ≥ 3 х ГГН се наблюдава при 0,3% от пациентите, лекувани с адалимумаб и при 0,6% от контролните пациенти.

В контролирани проучвания на адалимумаб (начални дози 80 mg в Седмица 0, следвани от 40 mg през седмица, започвайки от Седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици със средна експозиция от съответно 166,5 дни при пациенти, лекувани с адалимумаб, и 105,0 дни при пациенти, лекувани с контрола, съответно увеличение на стойностите на АЛАТ ≥ 3 х ГГН са настъпили при 2,4% от пациентите на адалимумаб и при 2,4% от контролните пациенти.

В контролираното проучване фаза 3 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 ≥ 3 X ULN се наблюдават при 1,1% (1/93) от пациентите.

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

Съпътстващо лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана дозолимитираща 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

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

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF. Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с 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 цитокините (IL-6) в серума в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Нивата на матриксните металопротеинази (ММР-1 и ММР-3) в серума, които предизвикват ремоделиране на тъканите, водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след приложение на адалимумаб. При пациентите на лечение с адалимумаб обикновено се наблюдава 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 TNFα. Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

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

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

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

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

Проучване IV при РА е оценило безопасността при 636 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години. На пациентите е било позволено или да не бъдат лекувани досега с модифициращи болестта антиревматични лекарства, или да останат на предшестващото си ревматологично лечение при условие, че то е било стабилно за минимум 28 дни. Лечения включват метотрексат, лефлуномид,

хидроксихлорохин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са били рандомизирани за приложение на 40 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

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

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

Отговор по ACR

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

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

Отговор	Проучване I при РА[а**]		Проучване II при РА[а**]		Проучване III при РА[а**]	
	плацебо/ МТХ[в] n=60	адалимумаб[б]/ МТХ[в] n=63	плацебо n=110	адалимумаб[б] n=113	плацебо/ МТХ[в] n=200	адалимумаб[б]/ МТХ[в] n=207
ACR 20						
6 месеца	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 месеца	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 месеца	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	4,5%	23,2%

[а] Проучване I при РА в 24 седмица, проучване II при РА в 26 седмица и проучване III при РА 24 и 52 седмици

[б] 40 mg адалимумаб, прилагани през седмица

[в] МТХ= метотрексат

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

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

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

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

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

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

Таблица 9. Отговори по ACR в проучване V при РА (процент пациенти)

отговор	**MTX n=257**	**Адалимумаб n=274**	**адалимумаб/ MTX n=268**	**p-стойност[а]**	**p-стойност[б]**	**p-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] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

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

[в] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията адалимумаб и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

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

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

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

Рентгенологичен отговор

В проучване III при РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са били със средна продължителност на ревматоидния артрит от около 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните увреждания в ставите, която е представена като промяна в модифицирания общ скор по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скора за ерозиите и скора за стесняването на ставното пространство. Пациентите на адалимумаб/метотрексат са показали статистически значимо по-малка рентгенологично оценена прогресия в 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 10).

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

Таблица 10. Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III при РА

	плацебо/ MTX[а]	адалимумаб/ MTX 40 mg през седмица	плацебо/MTX- адалимумаб/ MTX (95% доверителен интервал [б])	p-стойност
общ скор по Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001[в]
скор за ерозии	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
скор за JSN[г]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[а] метотрексат

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

[в] въз основа на ранков анализ

[г] Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

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

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

	МТХ n=257 (95% доверителен интервал)	адалимумаб n=274 (95% доверителен интервал)	адалимумаб/ МТХ n=268 (95% доверителен интервал)	p-стойност[а]	p-стойност[б]	p-стойност[в]
общ скор 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
скор за ерозии	3,7 (2,7–4,7)	1,7 (1,0–2,4)	0,8 (0,4–1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
скор за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

[в] p-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 отвореното разширено проучване V при РА, средната промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ скор по Sharp е била 10,8, 9,2 и 3,9 при пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с метотрексат, монотерапия с 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 били оценени, използвайки индекса на инвалидизация от „Въпросника за оценка на здравето“ (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите първоначални подходящи и добре контролирани проучвания, което е било предварително уточнена първична крайна точка в Седмица 52 при проучване III при РА. Всички дозировки/схеми на приложение на адалимумаб в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрение в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III при РА, същото е наблюдавано в Седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на приложение на адалимумаб във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрение в сбора от скоровете на физическите компоненти, както и със статистически значими скорове в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на скоровете от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV при РА).

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

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

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

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

При по-голямото проучване I при АС при 315 пациенти, резултатите са показали статистически значимо 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 при АС – Проучване I намаляване на признаците и симптомите

отговор	**плацебо N=107**	**адалимумаб N=208**
ASAS[а] 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[б] 50		
Седмица 2	4%	20%***
Седмица 12	16%	45%***
Седмица 24	15%	42%***

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

[а] оценки при анкилозиращ спондилитASAS

[б] индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath

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

Сходни тенденции (не всички статистически значими) са били наблюдавани и при по-малкото рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване II при 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 отворено проучване.

Проучване nr-axSpA I

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

На изходно ниво тридесет и трима (18%) пациенти са лекувани съпътстващо с модифициращи болестта 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 на nr-axSpA I

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

[а] оценка на Международно дружество по спондилоартрит
[б] Bath индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит
[в] скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит
[г] средна промяна от изходното ниво
[д] n=91 плацебо и n=87 адалимумаб
[е] С-реактивен протеин с висока чувствителност (mg/L)
[ж] n=73 плацебо and n=70 адалимумаб
[з] Сдружение за изследване на анкилозиращ спондилоартрит в Канада
[и] n=84 плацебо и адалимумаб
[й] n=82 плацебо и n=85 адалимумаб
***, **, * статистически значимо съответно при p < 0,001, < 0,01 и < 0,05 за всички сравнения между адалимумаб и плацебо.

В отвореното разширено проучване подобрението на признаците и симптомите е поддържано с терапия с адалимумаб до Седмица 156.

Инхибиране на възпалението

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

Качество на живот и физическа активност

Свързаното със здравето качество на живот и физическа активност са оценени с помощта на HAQ-S и SF-36 въпросници. От изходно ниво до Седмица 12 адалимумаб е показал статистически значимо по-голямо подобрение в крайния скор на HAQ-S и при SF-36 скор на физическата компонента (PCS) в сравнение с плацебо. Подобряване на качеството на живот и физическата активност е било поддържано по време на отворено разширено проучване до Седмица 156.

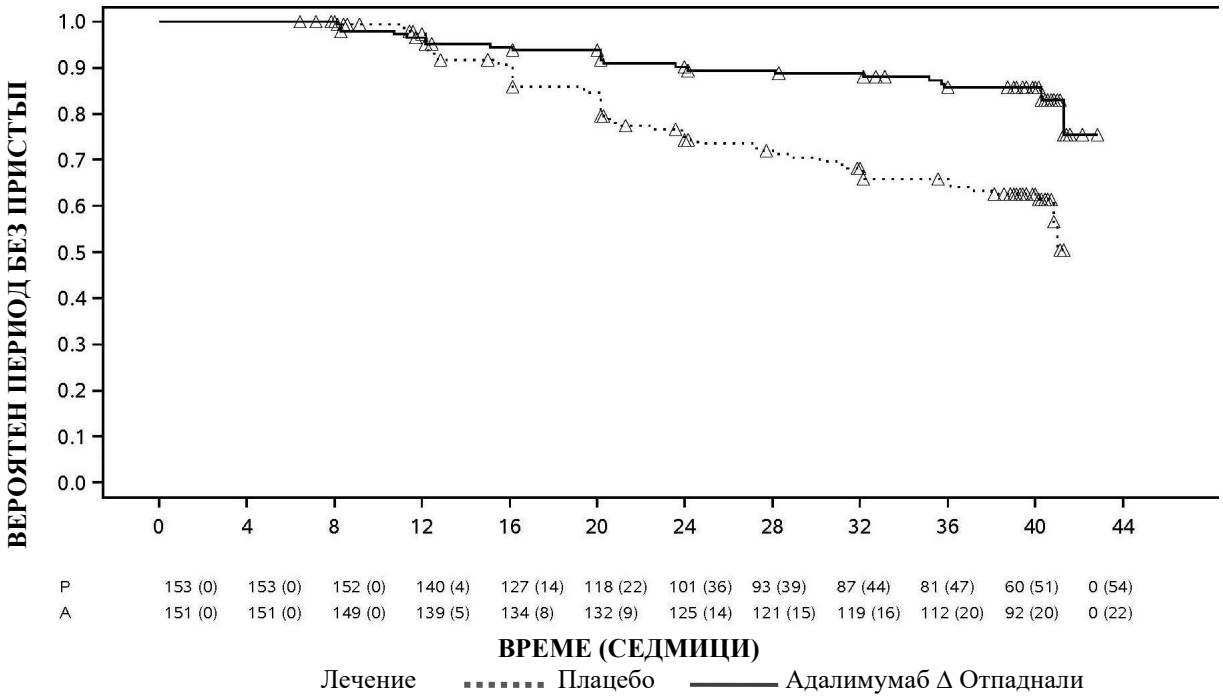
Проучване nr-axSpA II

673 пациенти с активен nr-axSpA (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath (BASDAI) е 7.0] с неадекватен отговор към ≥ 2 НСПВС или непоносимост или противопоказания за НСПВС са включени в откритият период на проучването nr-axSpA II, през което време получават адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 28 седмици. За тези пациенти има обективни доказателства за възпаление на сакроилиачните стави или гръбначния стълб, доказани с ЯМР или повишени нива на hs-CRP. Пациентите, които постигат устойчива ремисия в продължение на минимум 12 седмици (N=305) (ASDAS < 1,3 на Седмици 16, 20, 24 и 28) през открития период, в последствие са рандомизирпани 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 двойносляп плацебо-контролиран период (обща продължителност на проучването 68 седмици). На пациентите с пристъп на болестта по време

на двойнослепия период е разрешено спасително лечение с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на минимум 12 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност е делът на пациенти без пристъп на болестта до Седмица 68 от проучването. Пристъп по определение е оценка по ASDAS ≥ 2,1 при две последователни посещения през период от четири седмици. По-голямата част от пациентите, приемащи адалимумаб, не получават пристъп на болестта през двойнослепия период, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо (70,4% спрямо 47,1%, p<0.001) (Фигура 1).

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до настъпване на пристъп при проучване nr-axSpA II



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

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

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

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

Двойносляпо Отговор в Седмица 68	**Плацебо N=153**	**Адалимумаб N=152**
ASAS[а,б] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[а,б] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[а] частична ремисия	26,8%	42,1%**
ASDAS[в] Неактивно заболяване	33,3%	57,2%***
Частичен пристъп[г]	64,1%	40,8%***

[а] Оценка на Международно дружество по спондилоартрит

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

[в] Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит

[г] Частичен пристъп по определение е оценка по ASDAS ≥ 1,3, но < 2,1 при две последователни посещения.

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

Псориатичен артрит

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

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

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

	проучване I при ПсА		проучване II при ПсА	
отговор	плацебо N=162	адалимумаб N=151	плацебо N=49	адалимумаб N=51
ACR 20				
Седмица 12	14%	58%***	16%	39%*
Седмица 24	15%	57%***	неприл.	неприл.
ACR 50				
Седмица 12	4%	36%***	2%	25%***
Седмица 24	6%	39%***	неприл.	неприл.
ACR 70				
Седмица 12	1%	20%***	0%	14%*
Седмица 24	1%	23%***	неприл.	неприл.

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

* p < 0,05 за всички сравнения между адалимумаб и плацебо

неприл. неприложимо

ACR отговорите при проучване I при ПсА са били сходни със и без съпътстващо лечение с метотрексат. ACR отговорите са поддържани при отвореното разширено проучване до 136 седмици.

В проучванията при псориатичен артрит са били оценени рентгенографските промени. Рентгенографии на ръце, китки и стъпала са направени на изходно ниво и в Седмица 24 по

време на двойнослепия период, когато пациентите са били на адалимумаб или плацебо, и в Седмица 48, когато всички пациенти са били открито на адалимумаб. Използван е модифициран общ скор по Sharp (mTSS), който включва дисталните интерфалангеални стави (т.е. не е идентичен с модифицирания общ скор по Sharp (TSS), използван за ревматоидния артрит).

Лечението с адалимумаб е намалило степента на прогресия на периферното ставно увреждане, в сравнение с лечението с плацебо, според измерената промяна от изходното ниво на mTSS (средна стойност ± SD), 0,8 ± 2,5 в групата на плацебо (в Седмица 24), в сравнение с 0,0 ± 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 подобрение на физическата функция, оценено по HAQ и Кратката форма на изследването върху здравето (SF 36), в сравнение с пациентите на плацебо, на Седмица 24. Подобряването на физическата функция е продължило и през отвореното разширено проучване до Седмица 136.

Псориазис

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

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

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

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

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

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

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

[а] процент на пациентите достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой

[б] p< 0,001 адалимумаб спрямо плацебо

Таблица 17. Ps проучване II (CHAMPION) - резултати за ефикасност в седмица 16

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

[а] p<0,001 адалимумаб спрямо плацебо

[б] p<0,001 адалимумаб спрямо метотрексат

[в] p<0,01 адалимумаб спрямо плацебо

[г] p<0,05 адалимумаб спрямо метотрексат

В проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са били с отговор 75 по PASI и са били повторно рандомизирани на плацебо в Седмица 33, в сравнение с 5% продължили на адалимумаб, p<0,001, са показали „загуба на задоволителен отговор“ (скор по PASI след Седмица 33 и след това или преди Седмица 52, достигнали до <PASI 50 отговор, съотнесен към изходното ниво, с минимум 6-точки увеличение на скора по PASI, съотнесен към Седмица 33). От пациентите, които са загубили задоволителния отговор след повторното рандомизиране на плацебо и след това са били включени в отвореното разширено проучване, 38% (25/26) и 55% (36/66) са достигнали отново отговор 75 по PASI, съответно след 12 и 24 седмици на възобновено лечение.

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

Общо 347 пациенти с траен отговор са участвали в отвореното разширено проучване за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. В периода на прекратяване на лечението, симптомите на псориазис са се възвърнали постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA „умерено“ или по-лошо), приблизително 5 месеца. Нито един от

пациентите не е получил ребаунд ефект по време на периода на прекратяване на лечението. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са участвали в периода на възобновяване на лечението имат PGA отговор „изчистване“ или „минимално“ след 16-седмично възобновено лечение, независимо от това дали са имали релапс, по време на периода на прекратяване на лечението (съответно 69,1%[123/178] и 88,8% [95/107] за пациентите с релапс и тези без релапс, в периода на прекратяване на лечението). Сходен профил на безопасност, с този преди прекратяване на лечението, е наблюдаван и по време на възобновеното лечение.

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

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

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили начална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с адалимумаб за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноките 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≥10% (60% от пациентите) и BSA<10% и ≥5% (40% от пациентите)).

Таблица 18. Ps проучване IV - резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

крайна точка	Седмица 16 плацебо- контролирано		Седмица 26 плацебо-контролирано		Седмица 52 открито
	плацебо N=108	адалимумаб 40 mg през седмица N=109	плацебо N=108	адалимумаб 40 mg през седмица N=109	адалимумаб 40 mg през седмица N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F чисто/ минимално и ≥2-степен на подобрение (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
обща промяна в проценти на псориазис на ноктите на ръцете, NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p<0,001, адалимумаб *спрямо* плацебо

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

Гноен хидраденит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирани, двойнослепи, плацебо- контролирани проучвания и едно отворено разширено проучване при възрастни пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ), които са имали непоносимост,

противопоказание или недостатъчен отговор на най-малко 3-месечен пробен период на системна терапия с антибиотици. Пациентите в ГХ-I и ГХ-II са имали заболяване в стадий II или III по Hurley, с най-малко 3 абсцеса или възпалени възли.

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

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

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

Клиничен отговор

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

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

Таблица 19. Резултати за ефикасност на 12-та седмица, проучвания ГХ I и II

	проучване ГХ I		проучване ГХ II	
	плацебо	**адалимумаб 40 mg седмично**	**плацебо**	**адалимумаб 40 mg седмично**
клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR)[а]	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥ 30% намаляване на кожната болка[б]	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%) ***

* $p < 0.05$, *** $p < 0,001$, адалимумаб в сравнение с плацебо

[а] сред всички рандомизирани пациенти

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

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

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

При пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg веднъж седмично в Седмица 12, процентът HiSCR в Седмица 36 е по-висок при пациентите, които продължават ежеседмично адалимумаб, отколкото при пациенти, при които честотата на приема е била намалена до през седмица или при които лечението е прекратено (вж. таблица 20).

Таблица 20. Дял на пациентите[а], постигнали HiSCR[б] в седмици 24 и 36 след преназначаване на терапията на един път седмично адалимумаб в Седмица 12

	плацебо (прекратяване на лечението) N = 73	**адалимумаб 40 mg през седмица N = 70**	**адалимумаб 40 mg седмично N = 70**
Седмица 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Седмица 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[а] пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg седмично след 12 седмици на лечение

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

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

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

Болест на Crohn

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

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

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

В таблица 21 са представени индукцията на ремисия и честотата на отговор 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, неприемали инфликсимаб			**Проучване II на CD: пациенти, предходно приемали инфликсимаб**	
	плацебо N=74	**адалимумаб 80/40 mg N=75**	**адалимумаб 160/80 mg N=76**	**плацебо N=166**	**адалимумаб 160/80 mg N=159**
Седмица 4					
клинична ремисия	12%	24%	36%*	7%	21%*
клиничен отговор (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Всички p-стойности са чифтни сравнения на съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

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

В Седмица 4 на проучване III на CD при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в Седмица 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в таблица 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. Поддържне на клинична ремисия и отговор (процент пациенти)

	плацебо	**40 mg адалимумаб през седмица**	**40 mg адалимумаб всяка седмица**
Седмица 26	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
клинична ремисия	17%	40%*	47%*
клиничен отговор (CR-100)	27%	52%*	52%*
пациенти в ремисия без стероиди за >=90 дни[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
клинична ремисия	12%	36%*	41%*
клиничен отговор (CR-100)	17%	41%*	48%*
пациенти в ремисия без стероиди за >=90 дни[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

[a] от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD статистически значимо 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 (скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски подскор от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

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

В проучване UC-II 248 пациенти са получавали 160 mg адалимумаб в Седмица 2 и 40 mg през седмица след това, а 246 пациенти са получавали плацебо. Като клинични резултати са оценени влизането в ремисия в седмица 8 и поддържането на ремисия в Седмица 52.

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

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

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

	плацебо	**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% **(N=140)**	13% **(N=150)**
Седмица 8 и 52		
продължителен отговор	12%	24%**
продължителна ремисия	4%	8%*
продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

клинична ремисия е със скор по Mayo ≤ 2, без подскор > 1;
клиничният отговор представлява понижение спрямо изходното ниво на скора по Mayo с ≥3 точки и ≥30% плюс понижение на субскора за ректално кървене [RBS]
≥1 или абсолютен RBS, равен на 0 или 1;

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

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

[a] от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

От пациентите, при които е наблюдаван отговор през Седмица 8, през Седмица 52 47% са имали отговор, 29% са били в ремисия, 41% са показали 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 разширено проучване (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 скора 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 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 задължителен график на намаляване на дозата, с пълно прекратяване на кортикостероидното лечение до Седмица 15.

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

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

Пациентите, приключили участието си в проучвания UV I и UV II, отговарят на условията за включване в неконтролирано дългосрочно продължение на проучването с първоначално планирана продължителност 78 седмици. На пациентите се разрешава да продължат приема на лекарствения продукт 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 върху степента на неуспех на лечението спрямо плацебо (вж. фигура 2).

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

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

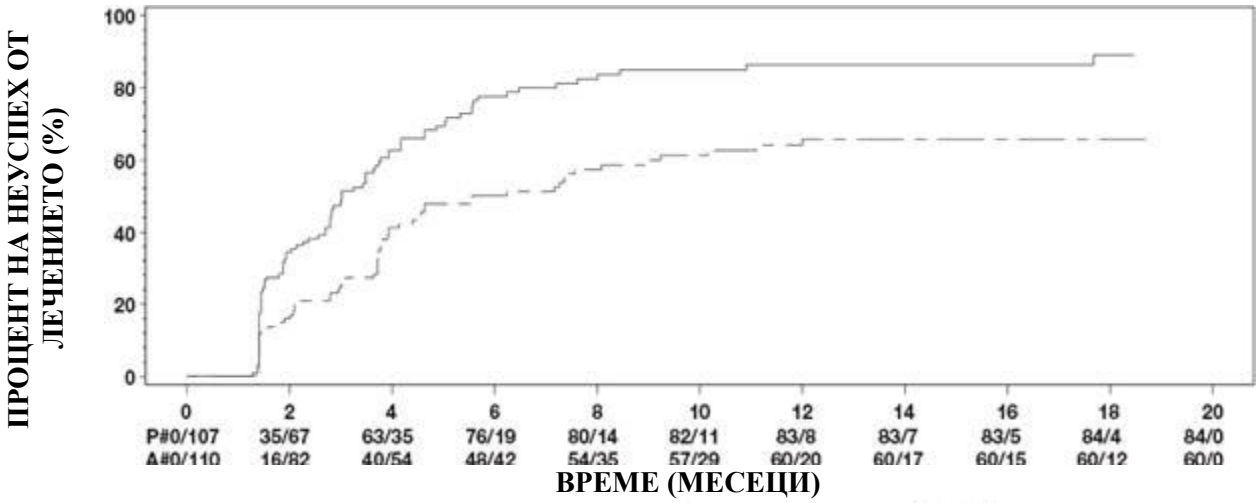
Забележка: неуспех на лечението в или след Седмица 6 (проучване UV I) или в или след Седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех на лечението, са цензурирани в момента на отпадане.

[а] КР (коефициент на риск) за адалимумаб спрямо плацебо от регресия на пропорционалните рискове с отчитане на лечението като фактор.

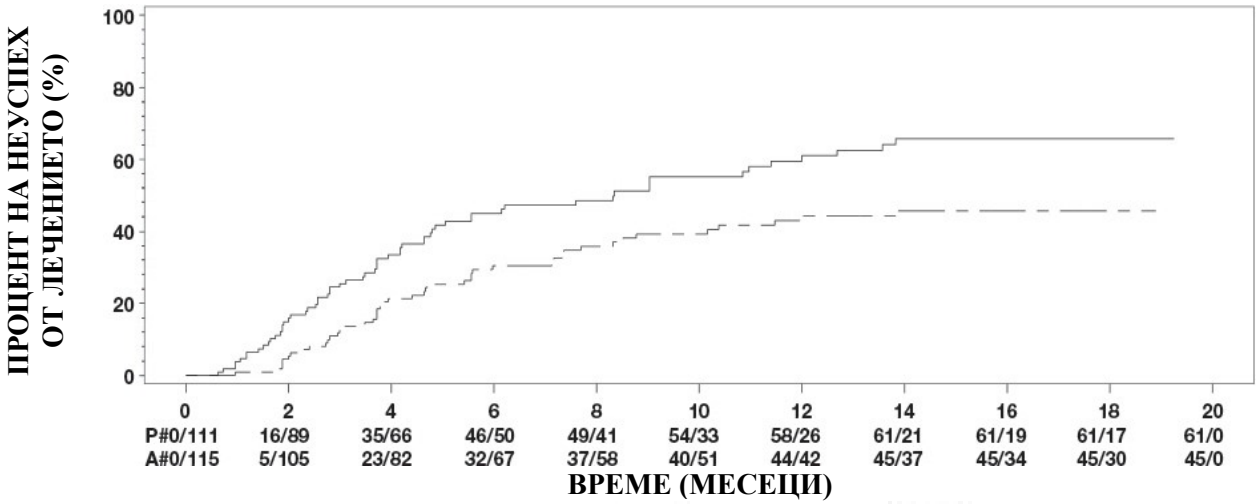
[б] Двустранна *p*-стойност от log-rank тест.

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

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



Проучване UV I Лечение Плацебо Адалимумаб



Проучване UV II Лечение Плацебо Адалимумаб

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

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

От 424 пациенти, включени в неконтролираните, дългосрочни разширени проучвания 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 ≤ 0,5+, VH степен ≤ 0,5+), които приемат кортикостероид с доза ≤ 7,5 mg дневно, и 178 (66,2 %) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,6% от очите на Седмица 78. Данните за периода след седмица 78 обикновено съответстват на тези резултати, но броят на включените участници намалява след този период. Като цяло сред пациентите, които прекратяват участието си, 18% са прекратили поради нежелани събития, а 8% - поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

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

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

пЮИА-I

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

Таблица 25. Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимумаб по време на фазата OL LI

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

Пациентите, показващи педиатричен отговор 30 по ACR (Американския колеж по радиология) в Седмица 16, са били преценени като подходящи за рандомизиране в двойносляпата (DB) фаза и са приемали или адалимумаб 24 mg/m^2 до максимум от 40 mg, или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до обостряне на заболяването. Критериите за 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 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[а] (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

[а] Пед. отговори 30/50/70 по ACR в Седмица 48 са били значимо по-големи от тези при пациентите, лекувани с плацебо
[б] p = 0,015
[в] 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, Hyrimoz 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/m^2 телесна повърхност (BSA) до максимум от 20 mg всяка втора седмица, в продължение на поне 24 седмици. Повечето

участници, по време на проучването са използвали MTX, като по-рядко се съобщава за едновременна употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

PedACR30 отговорът на Седмица 12 и Седмица 24 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 Седмица 24 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 Седмица 24 (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 проучване при 46 педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години) с умерен артрит, свързан с ентезит. Пациентите са рандомизирани да получат на 24 mg/m^2 телесна повърхност (BSA) адалимумаб до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от открит (OL) период, по време на който пациентите са получавали 24 mg/m^2 BSA адалимумаб до максимум 40 mg през седмица подкожно за още 192 седмици. Първичната крайна точка е процентната промяна от изходно ниво до Седмица 12 в броя на активните стави с артрит (подуване, което не се дължи на малформация или стави със загуба на подвижност плюс болка и/или чувствителност), която е постигната със средно намаление на процента от -62,6% (медиана на процентната промяна -88,9%) при пациентите в групата с адалимумаб в сравнение с -11,6% (медиана на процентната промяна -50,0%) при пациентите в групата на плацебо. Подобрението в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до Седмица 156 при 26 от 31(84%) пациенти в групата на адалимумаб, останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобрение във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

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

Таблица 27. Резултати за ефикасност при педиатричен плакатен псориазис след 16 седмици

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

[а] MTX = метотрексат

[б] P = 0,027, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX

[в] 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 проучвания 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 оценена 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 28.

Таблица 28. Подържаща 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 скора с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 29. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 30.

Таблица 29. Педиатрично проучване на CD
PCDAI Клинична ремисия и Отговор

	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица **N = 93**	**Ниска Доза 20/10 mg** през седмица **N = 95**	**P стойност***
Седмица 26			
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 30. Педиатрично проучване на CD
Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата

	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица	**Ниска Доза 20/10 mg** през седмица	**P стойност[1]**
Прекратили кортикостероидите	**N = 33**	**N = 38**	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите[2]	**N = 60**	**N = 57**	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия[3]	**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 фистулина изходно ниво за поне 2 последователни визити след изходно ниво

Статистически значимо повишаване (подобрение) 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 подобрение 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 са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване 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 конвенционалната 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 индукциония 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 ≥ 30% от изходното ниво), са рандомизирани равно да получават двойно-сляпо поддържащо лечение с адалимумаб при доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица, или поддържаща доза 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица. Преди промяната на дизайна на проучването 12 допълнителни пациенти, при които е наблюдаван клиничен отговор според PMS, са рандомизирани да получават плацебо, но не са включени в потвърдителния анализ на ефикасността.

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

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

Резултати за 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 след 8 седмици

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

[а] Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2
[б] Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2
[в] Не включва открита индукционна доза адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2

Забележка 1: И двете индукционни групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на Седмица 4 и Седмица 6
Забележка 2: При пациентите с липсващи стойности на Седмица 8 се счита, че не са удовлетворили крайната точка

На Седмица 52 клинична ремисия според FMS при пациентите с отговор на Седмица 8, клиничен отговор според FMS (дефиниран като понижение на скор по Мауо ≥ 3 точки и ≥ 30% от изходното ниво) при пациентите с отговор на Седмица 8, заздравяване на лигавицата (дефинирано като ендоскопски субскор по Мауо ≤ 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 след 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%)
Заздравяване на лигавицата на Седмица 8 с отговор според PMS	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Пациенти с клинична ремисия на Седмица 8 според PMS	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Пациенти с ремисия без кортикостероиди на Седмица 8 според PMS[в]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

[а] Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица
[б] Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица
[в] При пациенти, получаващи съпътстващи кортикостероиди на изходното ниво

Забележка: Пациентите, които са с липсващи стойности в Седмица 52 или са рандомизирани да получават повторно индукционно, или поддържащо лечение се считат за такива без отговор за крайните точки в Седмица 52

Допълнителните изследователски крайни точки за ефикасност включват клиничен отговор съгласно Индекса за активност на педиатричен улцерозен колит (Paediatric Ulcerative Colitis

Activity Index, PUCAI) (дефинирано като намаление на PUCAI ≥ 20 точки от изходното ниво) и клинична ремисия съгласно PUCAI (дефинирано като PUCAI < 10) на Седмица 8 и Седмица 52 (Таблица 33).

Таблица 33. Резултати за изследователски крайни точки според PUCAI

	Седмица 8	
	Адалимумаб[а] Максимално 160 mg на Седмица 0/плацебо на Седмица 1 N = 30	**Адалимумаб[б,в] Максимално 160 mg на Седмица 0 и Седмица 1** N = 47
Клинична ремисия според PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Клиничен отговор според PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Седмица 52	
	Адалимумаб[г] Максимално 40 mg през седмица N = 31	**Адалимумаб[д] Максимално 40 mg всяка седмица** N = 31
Пациенти с клинична ремисия според PUCAI на Седмица 8 според PMS	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Пациенти с клиничен отговор според PUCAI на Седмица 8 според PMS	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[а] Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) през Седмица 0, плацебо на Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) в 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 скоровете 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

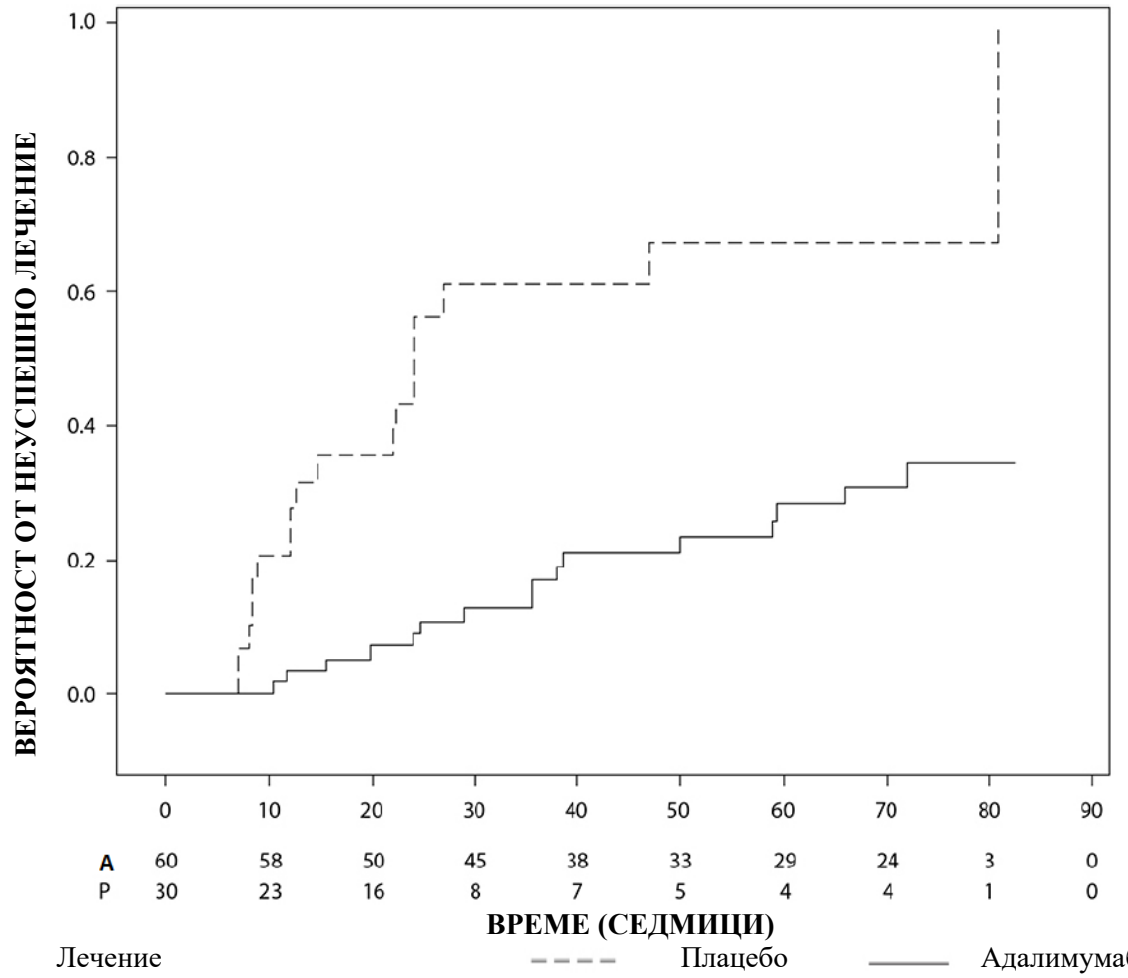
неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са приемали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с основната си доза метотрексат.

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



Забележка: P = плацебо (брой в риск); A = Адалимумаб (брой в риск).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на единична доза от 40 mg абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Средната абсолютна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след единична подкожна доза от 40 mg, е била 64%. След еднократно интравенозно приложение на дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е варирал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (Vss) е варирал между 5 и 6 литра, а средният терминален полуживот е бил около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е варирала 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 приложение на метотрексат) и съответно 8 до 9 μg/ml (при съпътстващо приложение на метотрексат). Най-ниските нива на адалимумаб в серума в стационарно състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

След подкожно приложение на 24 mg/m^2 (максимум от 40 mg) през седмица при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА) на възраст 4 до 17 години средните най-ниски концентрации на адалимумаб в серума в стационарно състояние (измерени от Седмица 20 до 48) са били 5,6 ± 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 приложение на метотрексат.

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст 2 до <4 години или на възраст 4 години и повече, с тегло <15 kg, лекувани с адалимумаб 24 mg/m^2, средните най-ниски концентрации на адалимумаб в серума в стационарно състояние са били 6,0 ± 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 приложение на метотрексат.

След приложението на 24 mg/m^2 (максимум 40 mg) подкожно през седмица на пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години средните минимални концентрации на адалимумаб в серума в стационарно състояние (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) минимална концентрация в стационарно състояние 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 7-8 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 експозицията на адалимумаб може да се повлияе от телесната маса, при юноши с по-високо телесно тегло и неадекватен отговор може да има полза от препоръчителната доза за възрастни 40 mg всяка седмица.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза от 80 mg адалимумаб през Седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб през Седмица 2, постига средна най-ниска концентрация на адалимумаб в серума приблизително 5,5 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 концентрация в стационарно състояние на адалимумаб в серума 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 най-ниски нива в стационарно състояние 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 отворено проучване в седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло от 40 kg. В Седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица) в групи на поддръжащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната стойност (±SD) на най- ниските концентрации на адалимумаб в серума, постигнати в Седмица 4 са 15,7 ± 6,6 μg/ml за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и 10,6 ± 6,1 μg/ml за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

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

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

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

При възрастни пациенти с увеит натоварваща доза 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.

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

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

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните проучвания 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 приблизително 4,5 μg/ml (съответно 95% ДИ 0,4-47,6 и 1,9-10,5).

Елиминиране

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

Чернодробно или бъбречно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

проучвания за канцерогенност на адалимумаб, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Адипинова киселина
Манитол (Е 421)
Полисорбат 80 (Е 433)
Хлороводородна киселина (за корекция на pH) (Е 507)
Натриев хидроксид (за корекция на pH) (Е 524)
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. Съхранявайте предварително напълнената спринцовка/предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Hyrimoz предварително напълнената спринцовка/предварително напълнената писалка за еднократна употреба може да се съхранява при температура до максимум 25°C за период до 42 дни. Предварително напълнената спринцовка/предварително напълнената писалка трябва да бъде защитена от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 42-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,2 ml разтвор в спринцовка за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I, с гумена запушалка (бромбутилова гума) и игла от неръждаема стомана 29G, с място за хващане, гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и пластмасово бутало.

Групова опаковка, съдържаща 2 (2 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки.

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,4 ml разтвор в спринцовка за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I, с гумена запушалка (бромбутилова гума) и игла от неръждаема стомана 29G с автоматичен предпазител на иглата с място за хващане, гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и пластмасово бутало.

Опаковки от 1 и 2 предварително напълнени спринцовки в блистер
Групова опаковка, съдържаща 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени спринцовки в блистер

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

0,4 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, монтирана в триъгълна писалка с прозрачно прозорче и етикет. Спринцовката в писалката е направена от стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана29G, вътрешна гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и гумена глава на буталото (брombутилова гума).

Опаковки от 1, 2 и 4 предварително напълнени писалки
Групова опаковка, съдържаща 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени писалки

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,8 ml разтвор в спринцовка за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I, с гумена запушалка (брombутилова гума) и игла от неръждаема стомана 29G с автоматичен предпазител на иглата с място за хващане, гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и пластмасово бутало.

Опаковки от 1 и 2 предварително напълнени спринцовки в блистер

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

0,8 ml solution в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, монтирана в триъгълна писалка с прозрачно прозорче и етикет. Спринцовката в писалката е направена от стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана 29G, вътрешна гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и гумена глава на буталото (брombутилова гума).

Опаковки от 1, 2 и 3 предварително напълнени писалки

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.

Пълни указания за употреба са представени в листовката, в точка 7 „Указания за употреба”.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/18/1286/019

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/18/1286/012
EU/1/18/1286/013
EU/1/18/1286/014

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/18/1286/015
EU/1/18/1286/016
EU/1/18/1286/017
EU/1/18/1286/018

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/18/1286/008
EU/1/18/1286/009

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/18/1286/010
EU/1/18/1286/011
EU/1/18/1286/020

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

Дата на първо разрешаване: 26 юли 2018 г.
Дата на последно подновяване: 15 февруари 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska Cesta 27
1234 Mengeš
Словения

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

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

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

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

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Напомнящите карти на пациента трябва да съдържат следните основни елементи:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
20 mg/0,4 ml
2 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/007 2 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 20 mg/0,4 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 20 mg инжекция
adalimumab

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SANDOZ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

s.c.
20 mg/0,4 ml

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hyrimoz 20 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

0,4 ml

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,2 ml съдържа 20 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
20 mg/0,2 ml

Групова опаковка: 2 (2 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки

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

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

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО 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 предварително напълнените спринцовки в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/019 2 предварително напълнени спринцовки (2 опаковки по 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 20 mg/0,2 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,2 ml съдържа 20 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
20 mg/0,2 ml
1 предварително напълнена спринцовка
Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

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

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

Отворете тук

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/019 2 предварително напълнени спринцовки (2 опаковки по 1)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 20 mg/0,2 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hyrimoz 20 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

0,2 ml

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
40 mg/0,8 ml

1 предварително напълнена спринцовка

2 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/001 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/18/1286/002 2 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 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 НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
40 mg/0,8 ml

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

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/003 6 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 40 mg/0,8 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
40 mg/0,8 ml

2 предварително напълнени спринцовки

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

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/003 6 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 40 mg/0,8 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекция
adalimumab

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SANDOZ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

s.c.
40 mg/0,8 ml

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hyrimoz 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

0,8 ml

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
40 mg/0,8 ml

1 предварително напълнена писалка (SensoReady)

2 предварително напълнени писалки (SensoReady)

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.
Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/004 1 предварително напълнена писалка
EU/1/18/1286/005 2 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 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 НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
40 mg/0,8 ml

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

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/006 6 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 40 mg/0,8 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
40 mg/0,8 ml

2 предварително напълнени писалки (SensoReady)

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

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/006 6 предварително напълнени писалки (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 40 mg/0,8 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hyrimoz 40 mg инжекция
adalimumab
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

0,8 ml

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
40 mg/0,4 ml

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 еднократна употреба.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/012 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/18/1286/013 2 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 40 mg/0,4 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 НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
40 mg/0,4 ml

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

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/014 6 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 40 mg/0,4 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
40 mg/0,4 ml

2 предварително напълнени спринцовки
Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/014 6 предварително напълнени спринцовки (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 40 mg/0,4 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекция
adalimumab

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SANDOZ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

s.c.
40 mg/0,4 ml

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hyrimoz 40 mg инжекция
adalimumab
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

0,4 ml

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
40 mg/0,4 ml

1 предварително напълнена писалка (SensoReady)

2 предварително напълнени писалки (SensoReady)
4 предварително напълнени писалки (SensoReady)

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

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

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО 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 предварително напълнената писалка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.
Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/015 1 предварително напълнена писалка
EU/1/18/1286/016 2 предварително напълнени писалки
EU/1/18/1286/017 4 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 40 mg/0,4 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 НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка от 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
40 mg/0,4 ml

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

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/018 6 предварително напълнени писалки (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 40 mg/0,4 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка от 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
40 mg/0,4 ml

2 предварително напълнени писалки (SensoReady)

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

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/018 6 предварително напълнени писалки (3 опаковки по 2)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 40 mg/0,4 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hyrimoz 40 mg инжекция
инжекция
adalimumab
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

0,4 ml

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
80 mg/0,8 ml

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 еднократна употреба.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/008 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/18/1286/009 2 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 80 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

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 80 mg инжекция
adalimumab

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SANDOZ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

s.c.
80 mg/0.8 ml

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hyrimoz 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

0.8 ml

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
80 mg/0,8 ml

1 предварително напълнена писалка (SensoReady)
2 предварително напълнени писалки (SensoReady)
3 предварително напълнени писалки (SensoReady)

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

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

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО 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 предварително напълнената писалка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.
Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1286/010 1 предварително напълнена писалка
EU/1/18/1286/011 2 предварително напълнени писалки
EU/1/18/1286/020 3 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Hyrimoz 80 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

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Hyrimoz 80 mg инжекция
adalimumab
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

0.8 ml

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб (adalimumab)
20 mg/0,4 ml

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Hyrimoz и за какво се използва

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

Hyrimoz е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:
- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- артрит, свързан с ентезит
- псориазис с плаки при деца
- болест на Крон при деца
- неинфекциозен увеит при деца.

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

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

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

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

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

Псориазис с плаки при деца

Псориазисът с плаки е възпалително кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Псориазисът с плаки може да засегне и ноктите, като ги прави чупливи, води до удебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

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

Болест на Крон при деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

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

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

Неинфекциозен увеит при деца

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

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

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

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

Не използвайте Hyrimoz

- ако детето Ви е алергично към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако детето Ви има тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта) или други опортюнистични инфекции (необичайни инфекции, свързани с отслабване на имунната система). Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви

има симптоми на инфекция, например треска, рани, отпадналост, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако детето Ви има умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви е имало или има сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

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

Алергична реакция

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

Инфекция

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

Туберкулоза (ТБ)

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще изследва детето Ви за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Hyrimoz. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза на детето Ви, и подходящ скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат в напомнящата карта на пациента на детето Ви. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от туберкулоза или е било в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако детето Ви е приемало лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

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

Вирус на хепатит В

- Говорете с Вашия лекар, ако детето Ви е носител на вируса на хепатит В (HBV), ако има активна HBV инфекция или считате, че е изложено на риск от заразяване с HBV. Вашият

лекар трябва да изследва детето Ви за вируса на хепатит B (HBV). Адалимумаб може повторно да активира инфекцията от HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако детето Ви приема други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на инфекцията с HBV може да бъде животозастрашаващо.

Операция или проблеми със зъбите

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

Демиелинизиращо заболяване

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

Ваксина

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

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

Сърдечна недостатъчност

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

Висока температура, кръвонасядания (синини), кръвотечение или бледост

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

Рак

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи адалимумаб или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са

с по-голяма продължителност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом и левкемия (видове рак, които засягат кръвните клетки и костния мозък). Ако детето Ви прилага Hyrimoz, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарството азатиоприн или меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако детето Ви приема азатиоприн или меркаптопурин заедно с Hyrimoz.

- Наблюдавани са много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи адалимумаб. Ако по време на или след лечението се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите белези или зони на поражения променят своя външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест, лекувани с друг блокер на TNF-α, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако детето Ви страда от ХОББ или е заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF-α блокер е подходящо.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Hyrimoz 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 Hyrimoz

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

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

Детето Ви не трябва да прилага Hyrimoz с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозна инфекция. Комбинацията от адалимумаб, както и други антагонисти на TNF-α и анакинра или абатацепт не се препоръчва на базата на възможно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Дъщеря Ви трябва да обмисли употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължи да ги използва в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Hyrimoz.
- Ако дъщеря Ви е бременна, мисли, че може да е бременна или планира да има бебе, посъветвайте се с нейния лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hyrimoz трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Hyrimoz може да се използва по време на кърмене.
- Ако дъщеря Ви е получавала Hyrimoz по време на бременността си, бебето има по-голям риск да развие инфекция.
- Важно е да уведомите лекаря на нейното бебе и другите медицински специалисти относно това, че е прилагала Hyrimoz по време на бременността, преди бебето да е

ваксинирано (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

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

Hyrimoz съдържа натрий

Това лекарство съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,4 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Hyrimoz

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

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

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

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

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

Псориазис с плаки при деца		
	След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	

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

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

Деца, юноши и възрастни, при навършени 2 години с тегло 30 kg или повече	20 mg през седмица с метотрексат	Вашият лекар може също да предпише начална доза от 40 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза.

Начин на приложение и път на въвеждане

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

Подробни указания за инжектиране на Hyrimoz са представени в точка **7 „Указания за употреба**".

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hyrimoz

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

Ако сте пропуснали да използвате Hyrimoz

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

Ако сте спрели употребата на Hyrimoz

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Потърсете спешно медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:
- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката;

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите някои от следните признаци:
- признаци и симптоми на инфекция като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора или кашлица;
- оплаквания от неврологични проблеми, като: мравучкане, изтръпване, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- признаци за рак на кожата, като: подутина или открита, незарастваща рана;

- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като повишена температура, която не спада, поява на синини, кървене, бледност.

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

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

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

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- безсъние;
- сетивни нарушения, като мравучкане, боцкане, изтръпване;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервно коренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (световъртеж);
- ускорено сърцебиене;
- високо кръвно налягане;
- зачервяване;
- хематом (кръвонасядане – твърда подутина от съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- синдром на Сьогрен (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;

- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток (събиране на течност в тялото, която причинява подуване на засегнатите тъкани);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

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

- импотентност;
- възпаления.

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

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

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често водещо до смърт)
- Merkel-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (проявява се като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (при повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

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

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

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

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- висок брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- отклонения в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин в кръвта (чернодробен показател)

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Hyrimoz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Hyrimoz може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период от 21 дни – трябва да сте сигурни, че продуктът е защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка трябва да се използва в рамките на **21 дни или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника. Трябва да запишете датата, когато Вашата предварително напълнена спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hyrimoz

- Активно вещество: адалимумаб. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg адалимумаб в 0,4 ml разтвор.
- Други съставки: адипинова киселина, лимонена киселина монохидрат, натриев хлорид, манитол (E 421), полисорбат 80 (E 433), хлороводородна киселина (E 507), натриев хидроксид (E 524) и вода за инжекции (вижте точка 2 „Hyrimoz съдържа натрий“).

Как изглежда Hyrimoz и какво съдържа опаковката

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

Hyrimoz се доставя в спринцовка за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана 29 G, с автоматичен предпазител на иглата с място за хващане, гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и пластмасово бутало, съдържаща 0,4 ml разтвор.

Картонената кутия съдържа 2 предварително напълнени спринцовки Hyrimoz.

Не всички видове опаковки може да са пуснати на пазара.
Hyrimoz може да се предлага и като предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Производител

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

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

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

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

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

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

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

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

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

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

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

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

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

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

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

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

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

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

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

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

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

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

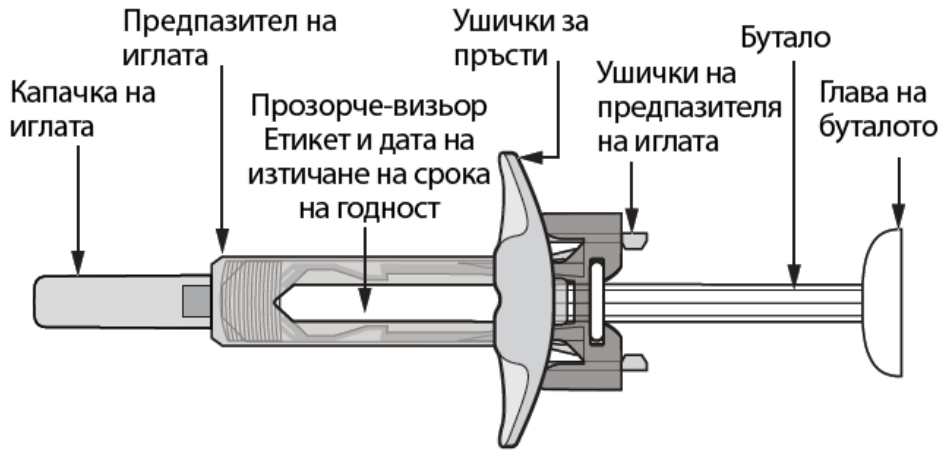
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu.

7. Указания за употреба

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

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

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



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

Много важно е Вие да:

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

Как да съхранявате Hyrimoz?

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

Съхранявайте Hyrimoz и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

Какво Ви е необходимо за Вашата инжекция?

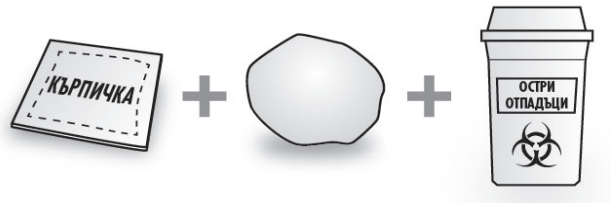
Поставете следните консумативи на чиста и гладка повърхност.

В картонената Ви кутия се включва(т):

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

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

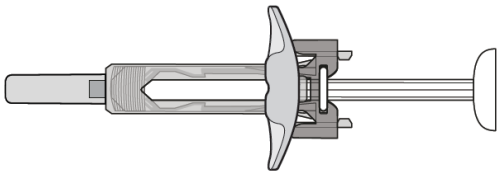
- кърпичка, напоена със спирт
- памучен тампон или марля
- контейнер за остри отпадъци



Фигура B: консумативи, които не се включват в кутията

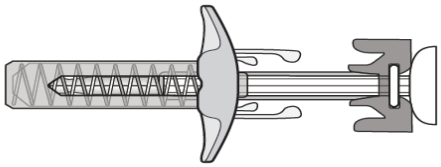
Вижте **„4. Изхвърляне на използвани спринцовки“** в края на указанията за употреба.

Преди Вашата инжекция



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

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



Фигура D: предпазителят на иглата е активиран – не използвайте

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

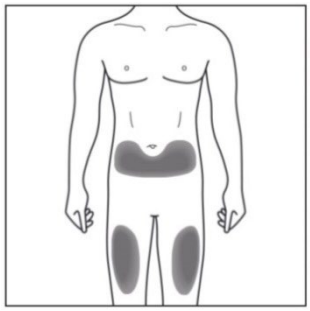
Подготовка на спринцовката

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

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

1. Избор на място за инжектиране:

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



Фигура E: Избор на място за инжектиране

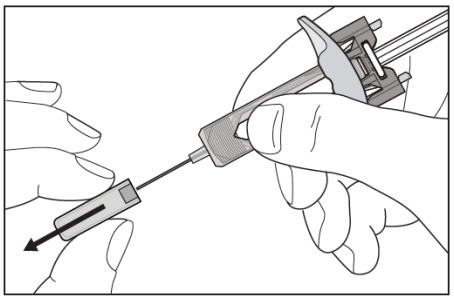
2. Почистване на мястото на инжектиране:

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

Фигура F: Почистете мястото на инжектиране

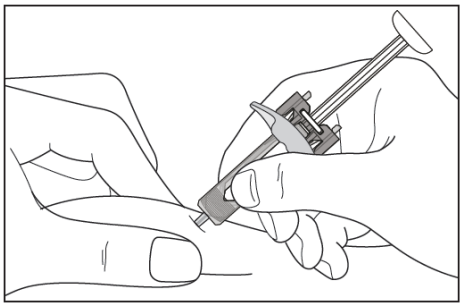
3. Поставяне на инжекцията:

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



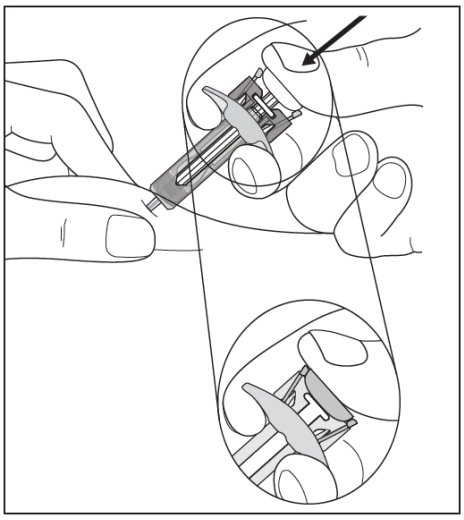
Фигура G: Свалете капачката на иглата

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



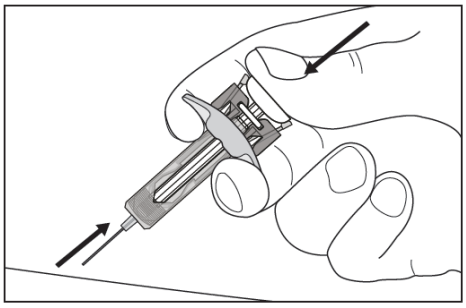
Фигура H: Въведете иглата

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



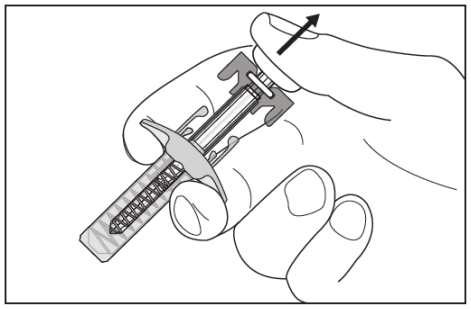
Фигура I: Задръжте спринцовката

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



Фигура J: Извадете иглата без да огъвате

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



Фигура K: Бавно отпуснете буталото

4. Изхвърляне на използваните спринцовки:

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

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

Листовка: информация за пациента

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб (adalimumab)
20 mg/0,2 ml

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Hyrimoz и за какво се използва

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

Hyrimoz е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:
- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- артрит, свързан с ентезит
- псориазис с плаки при деца
- болест на Крон при деца
- неинфекциозен увеит при деца.

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

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

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите.

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

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.
Hyrimoz се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при пациенти на възраст между 6 и 17 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 Hyrimoz за лечение на неговия артрит, свързан с ентезит.

Псориазис с плаки при деца

Псориазисът с плаки е възпалително кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Псориазисът с плаки може да засегне и ноктите, като ги прави чупливи, води до удебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

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

Болест на Крон при деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

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

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

Неинфекциозен увеит при деца

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

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

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

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

Не използвайте Hyrimoz

- ако детето Ви е алергично към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако детето Ви има тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта) или други опортюнистични инфекции (необичайни инфекции, свързани с отслабване на имунната система). Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми на инфекция, например треска, рани, отпадналост, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако детето Ви има умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви е имало или има сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

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

Алергична реакция

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

Инфекции

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

Туберкулоза (ТБ)

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще изследва детето Ви за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Hyrimoz. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза на детето Ви, и подходящ скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат в напомнящата карта на пациента на детето Ви. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от туберкулоза или е било в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако детето Ви е приемало лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

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

Вирус на хепатит B

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

Операция или проблеми със зъбите

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

Демиелинизиращо заболяване

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

Ваксина

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

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

Сърдечна недостатъчност

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

Висока температура, кръвонасядания (синини), кръвотечение или бледост

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

Рак

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

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Hyrimoz 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 Hyrimoz

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

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

Детето Ви не трябва да прилага Hyrimoz с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозна инфекция. Комбинацията от адалимумаб, както и други антагонисти на TNF-α и анакинра или абатацепт не се препоръчва на базата на възможно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Дъщеря Ви трябва да обмисли употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължи да ги използва в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Hyrimoz.
- Ако дъщеря Ви е бременна, мисли, че може да е бременна или планира да има бебе, посъветвайте се с нейния лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hyrimoz трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Hyrimoz може да се използва по време на кърмене.
- Ако дъщеря Ви е получавала Hyrimoz по време на бременността си, бебето има по-голям риск да развие инфекция.
- Важно е да уведомите лекаря на нейното бебе и другите медицински специалисти относно това, че е прилагала Hyrimoz по време на бременността, преди бебето да е ваксинирано (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

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

Hyrimoz съдържа натрий

Това лекарство съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,2 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Hyrimoz

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

Препоръчителните дози Hyrimoz за всяко от одобрените показания са показани в следната таблица. Вашият лекар може да предпише Hyrimoz с друго количество на активното вещество, ако Вашето дете има нужда от различна доза.

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

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

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

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

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

Начин на приложение и път на въвеждане

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

Подробни указания за инжектиране на Hyrimoz са представени в точка **7 „Указания за употреба**".

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hyrimoz

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

Ако сте пропуснали да използвате Hyrimoz

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

Ако сте спрели употребата на Hyrimoz

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

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това някои от

нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции може да се появят до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Hyrimoz.

Потърсете спешно медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:
- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при физическа активност или при лягане или отоци по краката;

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите някои от следните признаци:
- признаци и симптоми на инфекция като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора или кашлица;
- оплаквания от неврологични проблеми, като: мравучкане, изтръпване, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- признаци за рак на кожата, като: подутина или открита, незарастваща рана;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като повишена температура, която не спада, поява на синини, кървене, бледност.

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

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

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

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- безсъние;
- сетивни нарушения, като мравучкане, боцкане, изтръпване;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервно коренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака);

- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (световъртеж);
- ускорено сърцебиене;
- високо кръвно налягане;
- зачервяване;
- хематом (кръвонасядане – твърда подутина от съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- синдром на Сьогрен (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток (събиране на течност в тялото, която причинява подуване на засегнатите тъкани);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- необичайни инфекции (включително туберкулоза и други инфекции), възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания;
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак, включително рак засягащ лимфната система (лимфом) и меланом (вид рак на кожата);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като заболяване, наричано саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене);
- невропатия (увреждане на нерви);
- мозъчен удар;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- усещане за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;

- торбовидно разширение на стената на голяма артеря, възпаление и сърцек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробна емболия (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (неестествено задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето (подуване);
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- затлъстяване на черния дроб (отлагане на мазнини в чернодробните клетки);
- нощно изпотяване;
- белези;
- неесетствен разпад на мускулите;
- системен лупус еритематодес (нарушение на имунната система, включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- чести събуждания;
- импотентност;
- възпаления.

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

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

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често водещо до смърт)
- Merkel-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (проявява се като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (при повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

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

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

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

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- висок брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- отклонения в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин в кръвта (чернодробен показател)

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Hyrimoz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Hyrimoz може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период от 42 дни – трябва да сте сигурни, че продуктът е защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка **трябва да се използва в рамките на 42 дни или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника. Трябва да запишете датата, когато Вашата предварително напълнена спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hyrimoz

- Активно вещество: адалимумаб. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg адалимумаб в 0,2 ml разтвор.
- Други съставки: адипинова киселина, манитол (E 421), полисорбат 80 (E 433), хлороводородна киселина (E 507), натриев хидроксид (E 524) и вода за инжекции (вижте точка 2 „Hyrimoz съдържа натрий“).

Как изглежда Hyrimoz и какво съдържа опаковката

Hyrimoz 20 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка за употреба в педиатрията се предлага като 0,2 ml бистър до леко опалесциращ, безцветен или бледожълтеникав разтвор.

Hyrimoz се доставя в спринцовка за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана 29G, с място за хващане, гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и пластмасово бутало, съдържаща 0,2 ml разтвор.

Груповите опаковки съдържат 2 (2 опаковки по 1) предварително напълнени спринцовки Hyrimoz.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.
Hyrimoz се предлага и като предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Производител

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

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

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

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

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

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

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

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

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

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

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

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

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

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

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

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

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

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

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

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

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

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

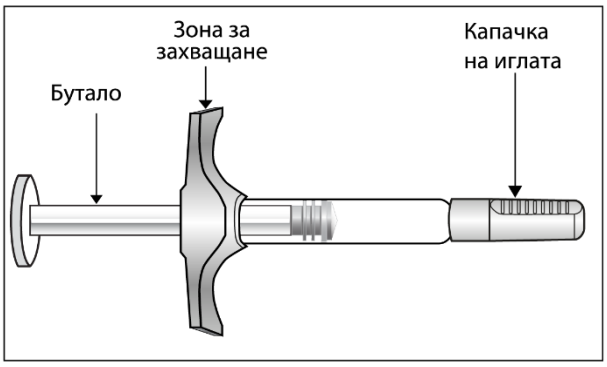
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu.

7. Указания за употреба

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

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

Вашата предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба Hyrimoz



Фигура А: Предварително напълнена спринцовка Hyrimoz

Много важно е Вие да:

- **не използвате** предварително напълнената спринцовка, ако запечатването на картонената опаковка е с нарушена цялост, тъй като употребата може да не е безопасна;
- **не** отваряте вътрешната опаковка, докато не сте готови да използвате предварително напълнената спринцовка Hyrimoz;
- **не оставяте никога** предварително напълнената спринцовка без наблюдение, където други хора може да имат достъп;
- знаете, че ако изпуснете спринцовката си, **не трябва да я използвате,** ако изглежда повредена, или ако сте я изпуснали със свалена капачка на иглата;
- **не сваляте** капачката на иглата до момента на поставяне на инжекцията;
- инжектирате Hyrimoz 15–30 минути след изваждането от хладилника за намаляване на дискомфорта при инжектиране;
- изхвърляте използваната спринцовка веднага след употреба. **Не използвайте повторно спринцовката.** Вижте „**4. Изхвърляне на използвани спринцовки“** в края на указанията за употреба.
- консултирайте се с Вашия медицински специалист или медицинска сестра за съвет относно подходящото място и техника на инжектиране, ако сте с поднормено или инжектирате на дете.

Как да съхранявате предварително напълнената спринцовка с единична доза Hyrimoz?

- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка **Hyrimoz** в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Съхранявайте външната картонена кутия с предварително напълнените спринцовки в хладилник (от 2°C до 8°C).
- Ако е необходимо (например, ако ще пътувате), може да съхранявате предварително напълнената спринцовка при стайна температура до 25°C за период до 42 дни.
- Изхвърлете предварително напълнената спринцовка, която е съхранявана при стайна температура, след 42 дни.
- Трябва да си запишете датата, на която Вашата предварително напълнена спринцовка е извадена за пръв път от хладилника, както и датата, след която трябва да се изхвърли.
- **Не** съхранявайте предварително напълнената спринцовка при екстремна топлина или студ.
- **Не** замразявайте предварително напълнената спринцовка.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка след срока на годност, посочен на външната опаковка или етикета на спринцовката. Ако срокът на годност е изтекъл, върнете целия пакет в аптеката.

Съхранявайте Hyrimoz и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

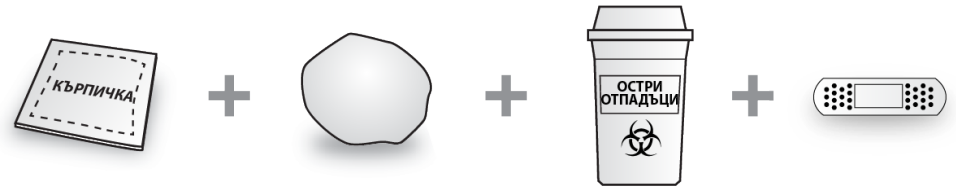
Какво Ви е необходимо за Вашата инжекция?

Поставете следните консумативи на чиста и гладка повърхност.
В картонената кутия на Вашата предварително напълнената спринцовка са включени:

- Hyrimoz предварително напълнена спринцовка (вижте ***Фигура А***). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 20 mg/0,2 ml адалимумаб.

В картонената кутия на Вашата предварително напълнена спринцовка Hyrimoz не са включени (вижте ***Фигура В***):

- кърпичка, напоена със спирт
- памучен тампон или марля
- контейнер за остри отпадъци; вижте „**4. Изхвърляне на използвани спринцовки“** в края на указанията за употреба.
- лепенка



Фигура В: кнсумативи, които не се включват в кутията

Подготовка на предварително напълнената спринцовка

- С цел намаляване на дискомфорта при инжектиране извадете опаковката, която съдържа предварително напълнената спринцовката, от хладилника и я оставете **неотворена** на работната си повърхност за около 15 до 30 минути, за да достигне стайна температура.
- Извадете предварително напълнената спринцовка от картонената кутия и я огледайте. Разтворът трябва да бъде безцветен или бледожълтеникав, а също и бистър до леко опалесциращ. **Не** го използвайте, ако видите, че има твърди частици и/или промяна на цвета. Ако имате някакви опасения относно вида на разтвора, свържете се в Вашия фармацевт за съдействие.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е счупена. Върнете цялата опаковка с продукта в аптеката.
- Погледнете датата на изтичане на срока на годност (EXP) на Вашата предварително напълнена спринцовка. Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл.

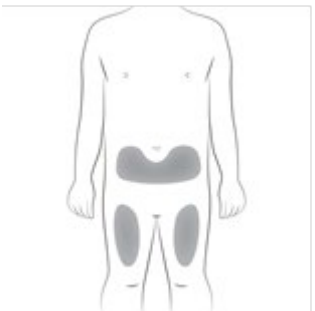
Свържете се с Вашия фармацевт, ако предварително напълнената спринцовка не издържи някои от описаните по-горе проверки.

1. Избор на място за инжектиране:

Мястото на инжектиране е мястото на тялото, където ще инжектирате предварително напълнената спринцовка **Hyrimoz.**

- Препоръчителното място на инжектиране е предната част на бедрото. Може да използвате долната част на корема, но не и зоната на 5 cm около пъпа (вижте ***Фигура С***).
- Винаги избирайте различно място, когато поставяте инжекция.
- **Не** инжектирайте в зони, където кожата е болезнена, със синини, зачервена, с люспи или е твърда. Избягвайте зони с белези или стрии.

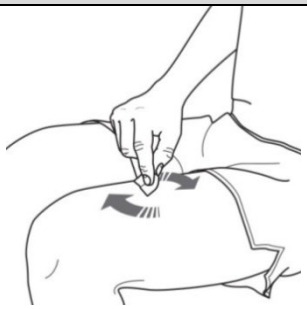
Ако имате псориазис, **не** трябва да инжектирате директно в зоните с псориазисни плаки.



Фигура С: Избор на място за инжектиране

2. Почистване на мястото на инжектиране:

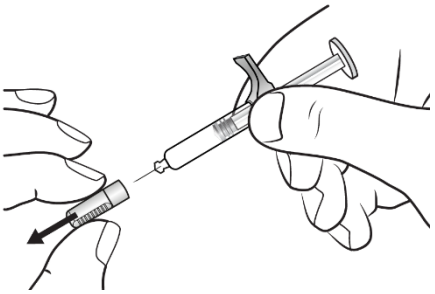
- Когато сте готови да използвате предварително напълнената спринцовка, измийте грижливо ръцете си със сапун и вода.
- С кръгови движения почистете мястото на инжектиране с кърпичка, напоена със спирт. Оставете го да изсъхне, преди да инжектирате (вижте ***Фигура D***).
- **Не** докосвайте тази зона преди инжекцията**.** Оставете кожата да изсъхне, преди да инжектирате. Не вейте и не духайте върху почистеното място.



Фигура D: Почистете мястото за инжектиране

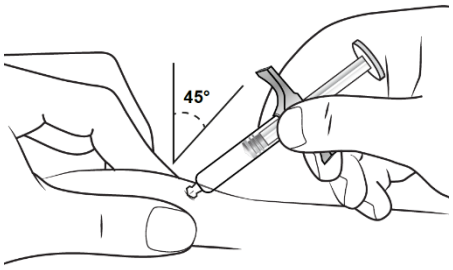
3. Поставяне на инжекцията:

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



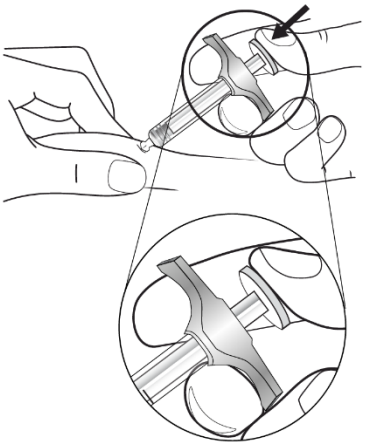
Фигура E: Свалете капачката на иглата

- Внимателно захванете кожна гънка на мястото на инжектиране (вижте ***Фигура F***).
- Въведете иглата в кожата под ъгъл от **45 градуса**, както е показано (вижте ***Фигура F***).



Фигура F: Въведете иглата

- Дръжте предварително напълнената спринцовкас единична доза, както е показано (вижте ***Фигура G***).
- **Бавно** натиснете буталото **докрай**.
- Дръжте буталото натиснато докрай, като едновременно с това държите и спринцовката неподвижно на мястото й за 5 секунди.
- Внимателно извадете иглата директно нагоре от мястото на инжектиране и отпуснете кожата. Възможно е да има малко кръв на мястото на инжектиране. Може да притиснете памучен тампон или марля към мястото на инжектиране и да задържите 10 секунди. **Не** разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако има нужда.



Фигура G: натиснете буталото

4. Изхвърляне на използваните предварително напълнени спринцовки:

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

Фигура H: изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка

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

Листовка: информация за пациента

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб (adalimumab)
40 mg/0,8 ml

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Hyrimoz и за какво се използва

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

Hyrimoz е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:
- ревматоиден артрит
- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- артрит, свързан с ентезит
- анкилозиращ спондилит
- аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- псориатичен артрит
- псориазис
- гноен хидраденит
- болест на Крон
- улцерозен колит и
- неинфекциозен увеит

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

Специфичната мишена на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNFα), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе.

Свързвайки се с TNFα, Hyrimoz блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hyrimoz се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре при Вас, ще Ви бъде предписан Hyrimoz за лечение на ревматоидния артрит.

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

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

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

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

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

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

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

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

Псориазис с плаки при възрастни и деца

Псориазисът с плаки е възпалително кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Псориазисът с плаки може да засегне и ноктите, като ги прави чупливи, води до удебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Hyrimoz се използва за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни. Hyrimoz се използва също и за лечение на тежък псориазис с плаки при деца и юноши на възраст

от 4 до 17 години, при които прилаганите лекарства върху кожата и лечението с УВ светлина не са подействали много добре или не са подходящи.

Псориатичен артрит

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

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

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е продължително и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (цирей), 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.

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

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Hyrimoz се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде прилаган Hyrimoz за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит при възрастни и деца

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Hyrimoz се използва за лечение на умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако имате улцерозен колит, първо може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако те не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест ще Ви бъде предписан Hyrimoz.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

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

Hyrimoz се използва за лечение на
- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца, навършили 2 години с хроничен неинфекциозенувеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

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

Не използвайте Hyrimoz

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта), или други опортюнистични инфекции (обичайни инфекции, свързани с отслабване на имунната система) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, отпадналост, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

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

Алергична реакция

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

Инфекция

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

Туберкулоза (ТБ)

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Hyrimoz. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящ скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата напомняща карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

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

Вирус на хепатит B

- Говорете с Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит B (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 B (HBV). Адалимумаб може повторно да активира инфекцията от HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на инфекцията с HBV може да бъде животозастрашаващо.

Възраст над 65 години

- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податлив към инфекции докато прилагате Hyrimoz. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с Hyrimoz. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Операция или проблеми със зъбите

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

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 Hyrimoz. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се прилагат по време на лечението с Hyrimoz, за да не предизвикат случайно инфекция. Посъветвайте се с Вашия лекар преди приложението на каквито и да било ваксини. Препоръчва се, ако има възможност децата да приключат с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар за тяхната възраст, преди започване на лечението с Hyrimoz. Ако сте приемали Hyrimoz, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарят и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Hyrimoz по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

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

лекар. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Висока температура, кръвонасядания (синини), кръвотечение или бледост

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

Рак

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

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Hyrimoz 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

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Hyrimoz.
- Не прилагайте Hyrimoz при деца с полиартикуларен ювенилен артрит на възраст под 2 години.

Други лекарства и Hyrimoz

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

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

Hyrimoz не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозна инфекция. Комбинацията от адалимумаб, както и други антагонисти на TNF-α и анакинра или абатацепт не се препоръчва на базата на възможно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите да ги използвате в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Hyrimoz.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hyrimoz трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Hyrimoz може да се използва по време на кърмене.
- Ако сте получавали Hyrimoz по време на бременността си, Вашето бебе има по-голям риск да развие инфекция.
- Важно е да уведомите лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти относно това, че сте си прилагали Hyrimoz по време на бременността, преди бебето да е ваксинирано (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

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

Hyrimoz съдържа натрий

Това лекарство съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,8 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Hyrimoz

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

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

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

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

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

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

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

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

Болест на Крон		
Възраст и телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно. Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. 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.

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

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

Улцерозен колит		
Възраст и телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца и юноши, при навършени *6 години с тегло 40 kg или повече*	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица (две инжекции по 40 mg в един ден).	Пациентите, които навършат 18 години, докато приемат 80 mg през седмица, трябва да продължат тяхната предписана доза.
Деца и юноши, при навършени *6 години с тегло под 40 kg*	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg (една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Пациентите, които навършат 18 години, докато приемат 40 mg през седмица, трябва да продължат тяхната предписана доза.

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

Начин на приложение и път на въвеждане

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

Подробни указания за инжектиране на Hyrimoz са представени в точка **7 „Указания за употреба**”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hyrimoz

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

Ако сте пропуснали да използвате Hyrimoz

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

Ако сте спрели употребата на Hyrimoz

Решението да спрете да използвате Hyrimoz трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Потърсете спешно медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:
- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката;

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите някои от следните признаци:
- признаци и симптоми на инфекция като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора или кашлица;
- оплаквания от неврологични проблеми, като: мравучкане, изтръпване, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- признаци за рак на кожата, като: подутина или открита незарастваща рана;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като повишена температура, която не спада, поява на синини, кървене, бледност.

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

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

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

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

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- безсъние;
- сетивни нарушения като мравучкане, боцкане, изтръпване;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервнокоренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (световъртеж);
- ускорено сърцебиене;
- високо кръвно налягане;
- зачервяване;
- хематом (кръвонасядане – твърда подутина от съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- синдром на Сьогрен (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;

- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток (събиране на течност в тялото, която причинява подуване на засегнатите тъкани);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

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

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

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

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

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често водещо до смърт)
- Merkel-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (проявява се като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (при повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

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

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

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

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- висок брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- отклонения в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин в кръвта (чернодробен показател)

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

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

5. Как да съхранявате Hyrimoz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Hyrimoz може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период от 21 дни – трябва да сте сигурни, че продуктът е защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка трябва да се използва в рамките на **21 дни или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника. Трябва да запишете датата, когато Вашата предварително напълнена спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hyrimoz

- Активно вещество: адалимумаб. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 40 mg адалимумаб в 0,8 ml разтвор.
- Други съставки: адипинова киселина, лимонена киселина монохидрат, натриев хлорид, манитол (E 421), полисорбат 80 (E 433), хлороводородна киселина (E 507), натриев хидроксид (E 524) и вода за инжекции (вижте точка 2 „Hyrimoz съдържа натрий“).

Как изглежда Hyrimoz и какво съдържа опаковката

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка се предлага като 0,8 ml бистър, леко опалесциращ, безцветен или бледожълтеникав разтвор.

Hyrimoz се доставя в спринцовка за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана 29 G, с автоматичен предпазител на иглата с място за хващане, гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и пластмасово бутало, съдържаща 0,8 ml разтвор.

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

Не всички видове опаковки може да са пуснати на пазара.
Hyrimoz може да се предлага и като предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Производител

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

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

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

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

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

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

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

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

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

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

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

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

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

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

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

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

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

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

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

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

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

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

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

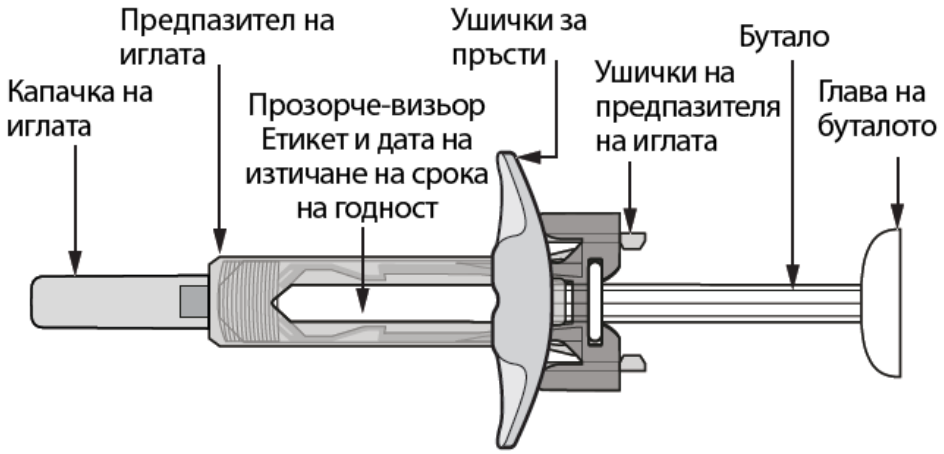
7. Указания за употреба

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

Трябва да сте сигурни, че сте прочели, разбрали и спазвате тези указания за употреба, преди да инжектирате Hyrimoz. Вашият медицински специалист ще Ви покаже как да подготвите и да

инжектирате Hyrimoz правилно, като използвате предварително напълнена спринцовка, преди да я използвате за пръв път. Ако имате въпроси, говорете с Вашия медицински специалист.

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



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

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

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

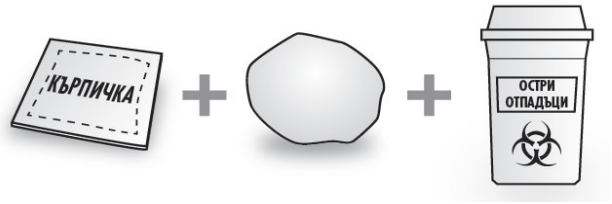
Съхранявайте Hyrimoz и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

Какво Ви е необходимо за Вашата инжекция?

Поставете следните консумативи на чиста и гладка повърхност.

В картонената Ви кутия се включва(т):
- Hyrimoz предварително напълнена(и) спринцовка(и) (вижте *Фигура A*). Всяка спринцовка съдържа 40 mg/0,8 ml Hyrimoz.

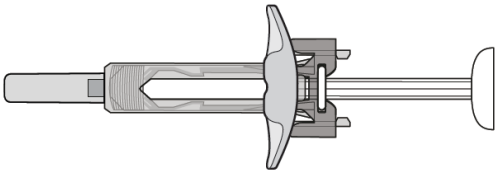
В картонената кутия не се включват (вижте Фигура *B*):
- кърпичка, напоена със спирт
- памучен тампон или марля
- контейнер за остри отпадъци



Фигура B: предмети, които не се включват в кутията

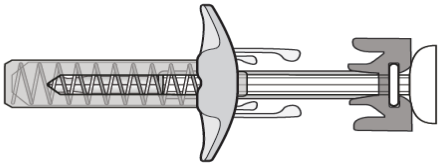
Вижте **„4. Изхвърляне на използвани спринцовки“** в края на указанията за употреба.

Преди Вашата инжекция



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

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



Фигура D: предпазителят на иглата е активиран – не използвайте

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

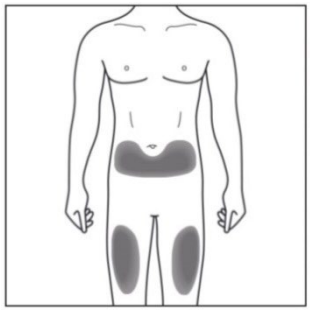
Подготовка на спринцовката
- С цел намаляване на дискомфорта при инжектиране вземете блистера, който съдържа спринцовката, и го извадете от хладилника, като го оставите неотворен на работната си повърхност за около 15 до 30 минути, за да достигне стайна температура.
- Извадете спринцовката от блистера.
- Погледнете през прозорчето-визьор. Разтворът трябва да бъде безцветен или бледожълтеникав, а също и бистър до леко опалесциращ. Не го използвайте, ако видите, че има твърди частици и/или промяна на цвета. Ако имате някакви опасения относно вида на разтвора, свържете се в Вашия фармацевт за съдействие.

- Не използвайте спринцовката, ако е счупена или ако предпазителят на иглата е активиран. Върнете спринцовката и опаковката, в която сте я получили, в аптеката.
- Погледнете датата на изтичане на срока на годност (EXP) на Вашата спринцовка. Не използвайте спринцовката, ако срокът на годност е изтекъл.

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

1. Избор на място на инжектиране:

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



Фигура E: Избор на място за инжектиране

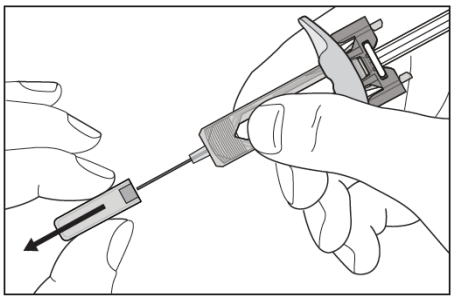
2. Почистване на мястото на инжектиране:

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

Фигура F: Почистете мястото на инжектиране

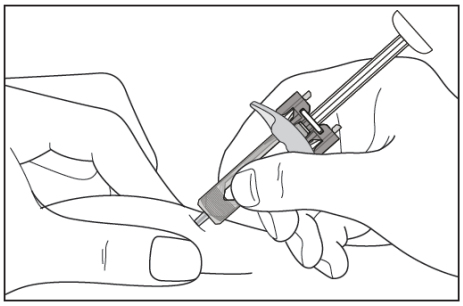
3. Поставяне на инжекцията:

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



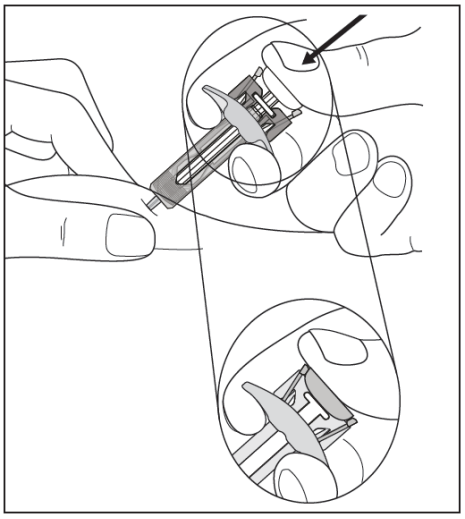
Фигура G: Свалете капачката на иглата

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



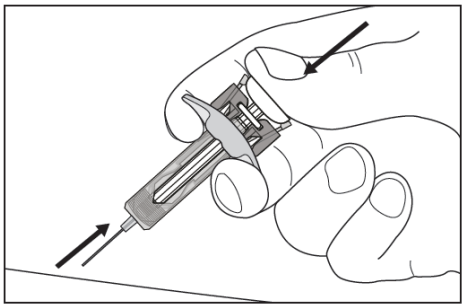
Фигура H: Въведете иглата

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



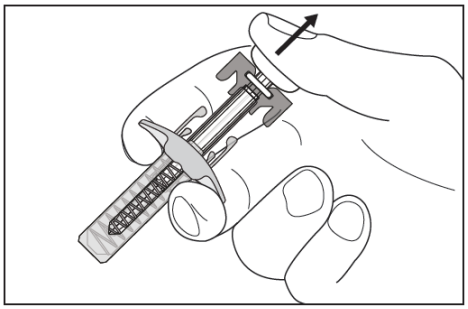
Фигура I: Задръжте спринцовката

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



Фигура J: Извадете иглата, без да огъвате

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



Фигура K: Бавно отпуснете буталото

4. Изхвърляне на използваните спринцовки:

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

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

Листовка: информация за пациента

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб (adalimumab)
40 mg/0,8 ml

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Hyrimoz и за какво се използва

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

Hyrimoz е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:
- ревматоиден артрит
- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- артрит, свързан с ентезит
- анкилозиращ спондилит
- аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- псориатичен артрит
- псориазис
- гноен хидраденит
- болест на Крон
- улцерозен колит и
- неинфекциозен увеит

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

Специфичната мишена на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNFα), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе.

Свързвайки се с TNFα, Hyrimoz блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hyrimoz се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре при Вас, ще Ви бъде предписан Hyrimoz за лечение на ревматоидния артрит.

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

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

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

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

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

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

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

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

Псориазис с плаки при възрастни и деца

Псориазисът с плаки е възпалително кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Псориазисът с плаки може да засегне и ноктите, като ги прави чупливи, води до удебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Hyrimoz се използва за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни. Hyrimoz се използва също и за лечение на тежък псориазис с плаки при деца и юноши на възраст

от 4 до 17 години, при които прилаганите лекарства върху кожата и лечението с УВ светлина не са подействали много добре или не са подходящи.

Псориатичен артрит

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

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

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е продължително и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (цирей), 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.

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

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Hyrimoz се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде прилаган Hyrimoz за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит при възрастни и деца

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Hyrimoz се използва за лечение на умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако Вие имате улцерозен колит, първо може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест ще Ви бъде предписана Hyrimoz.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

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

Hyrimoz се използва за лечение на
- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

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

Не използвайте Hyrimoz

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта), или други опортюнистични инфекции (обичайни инфекции, свързани с отслабване на имунната система) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, отпадналост, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

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

Алергична реакция

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

Инфекция

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

Туберкулоза (ТБ)

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Hyrimoz. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящ скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата напомняща карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирате Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Кажете на Вашия лекар, ако сте живели или пътувате в райони, където често се срещат инфекции от гъбички като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.

- Кажете на Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Вирус на хепатит B

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

Възраст над 65 години

- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податлив към инфекции докато прилагате Hyrimoz. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с Hyrimoz. Важно е да информирайте Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Операция или проблеми със зъбите

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

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 Hyrimoz Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат живи, но омаломощени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се прилагат по време на лечението с Hyrimoz, за да не предизвикат случайно инфекция. Посъветвайте се с Вашия лекар преди приложението на каквито и да било ваксини. Препоръчва се, ако има възможност децата да приключат с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар за тяхната възраст, преди започване на лечението с Hyrimoz. Ако сте приемали Hyrimoz, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарят и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Hyrimoz по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

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

връзка със сърдечната недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Висока температура, кръвонасядания (синини), кръвотечение или бледост

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

Рак

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

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Hyrimoz 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

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Hyrimoz.
- Не прилагайте Hyrimoz при деца с полиартикуларен ювенилен артрит на възраст под 2 години.

Други лекарства и Hyrimoz

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

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

Hyrimoz не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозни инфекции. Комбинацията от адалимумаб, както и други антагонисти на TNF-α и анакинра или абатацепт не се препоръчва на базата на възможно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да ги използвате в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Hyrimoz.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hyrimoz трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Hyrimoz може да се използва по време на кърмене.
- Ако сте получавали Hyrimoz по време на бременността си, Вашето бебе има по-голям риск да развие инфекция.
- Важно е да уведомите лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти относно това, че сте си прилагали Hyrimoz по време на бременността, преди бебето да е ваксинирано (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

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

Hyrimoz съдържа натрий

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

3. Как да използвате Hyrimoz

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

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

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

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

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

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

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

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

Болест на Крон		
Възраст и телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно. Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. 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.

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

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

Улцерозен колит		
Възраст и телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца и юноши, при навършени *6 години с тегло 40 kg или повече*	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица (две инжекции по 40 mg в един ден).	Пациентите, които навършат 18 години, докато приемат 80 mg през седмица, трябва да продължат тяхната предписана доза.
Деца и юноши, при навършени *6 години с тегло под 40 kg*	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg (една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Пациентите, които навършат 18 години, докато приемат 40 mg през седмица, трябва да продължат тяхната предписана доза.

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

Начин на приложение и път на въвеждане

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

Подробни указания за инжектиране на Hyrimoz са представени в точка 7 „**Указания за употреба**“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hyrimoz

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

Ако сте пропуснали да използвате Hyrimoz

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

Ако сте спрели употребата на Hyrimoz

Решението да спрете да използвате Hyrimoz трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

Потърсете спешно медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност::
- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката;

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите някои от следните признаци:
- признаци и симптоми на инфекция като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора или кашлица;
- оплаквания от неврологични проблеми, като: мравучкане, изтръпване, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- признаци за рак на кожата, като: подутина или открита незарастваща рана.
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като повишена температура, която не спада, поява на синини, кървене, бледност.

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

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

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

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- безсъние;
- сетивни нарушения като мравучкане, боцкане, изтръпване;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервно коренче (гръбна болка и болка в крака);
- ишиас (включително болка в долната част на гърба и болка в краката);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (световъртеж);
- ускорено сърцебиене;
- високо кръвно налягане;
- зачервяване;
- хематом (кръвонасядане – твърда подутина от съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- синдром на Сьогрен (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);

- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток (събиране на течност в тялото, която причинява подуване на засегнатите тъкани);
- висока температура;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

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

- импотентност;
- възпаления.

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

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

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често водещо до смърт);
- Merkel-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата;
- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (проявява се като кожен обрив, придружен от мускулна слабост);
- наддаване на тегло (при повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо).

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

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

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

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- висок брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта;

- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- отклонения в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин в кръвта (чернодробен показател)

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

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

5. Как да съхранявате Hyrimoz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

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

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Hyrimoz може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период от 21 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката трябва да се използва в рамките на **21 дни или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника. Трябва да запишете датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата, в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hyrimoz

- Активновещество: адалимумаб. Една предварително напълнена писалка съдържа 40 mg адалимумаб в 0,8 ml разтвор.
- Други съставки: адипинова киселина, лимонена киселина монохидрат, натриев хлорид, манитол (Е 421), полисорбат 80 (Е 433), хлороводородна киселина (Е 507), натриев хидроксид (Е 524), вода за инжекции (вижте точка 2 „Hyrimoz съдържа натрий“).

Как изглежда предварително напълнената писалка Hyrimoz и какво съдържа опаковката

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

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор се доставя в спринцовка за еднократна употреба, монтирана в триъгълна форма писалка с прозрачно прозорче-визьор и етикет. Спринцовката вътре в писалката е направена от прозрачно стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана 29 G и вътрешна гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер), съдържаща 0,8 ml разтвор.

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

Не всички видове опаковки може да са пуснати на пазара.
Hyrimoz може да се предлага и като предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Производител

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

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

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

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

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

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

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

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

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

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

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

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

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

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

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

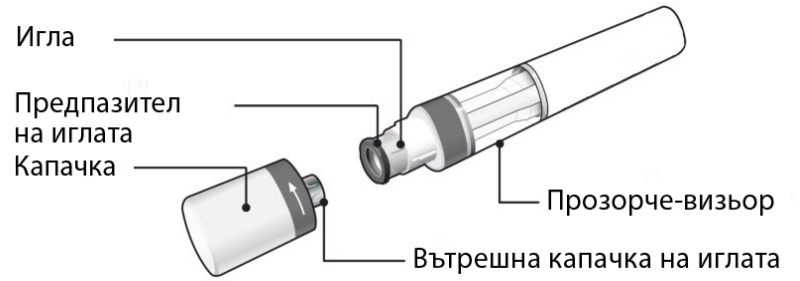
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

7. Указания за употреба

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

Трябва да сте сигурни, че сте прочели, разбрали и спазвате тези указания за употреба, преди да инжектирате Hyrimoz. Вашият медицински специалист ще Ви покаже как да подготвите и да инжектирате Hyrimoz правилно, като използвате писалката, преди да я използвате за пръв път. Ако имате въпроси, говорете с Вашия медицински специалист.

Вашата Hyrimoz предварително напълнена писалка за еднократна употреба



Фигура А: Части на писалката Hyrimoz

На *Фигура А* писалката е показана със свалена капачка. **Не** сваляйте капачката, докато не сте готови да инжектирате.

Много важно е Вие да:
- **не отваряте** картонената кутия, докато не сте готови за използване на писалката;
- **не използвате** писалката, ако запечатването на външната кутия е с нарушена цялост, тъй като употребата може да не е безопасна за Вас;
- **не оставяте никога** писалката без наблюдение, където други хора може да имат достъп;
- знаете, че ако изпуснете писалката си, **не трябва да я използвате,** ако изглежда повредена, или ако сте я изпуснали със свалена капачка;
- инжектирате Hyrimoz 15–30 минути след изваждането от хладилника за намаляване на дискомфорта при инжектиране;
- Изхвърляте използваната писалка веднага след употреба. **Не използвайте повторно писалката.** Вижте **„8. Изхвърляне на използвани писалки“** в края на указанията за употреба.

Как да съхранявате Вашата писалка?
- Съхранявайте външната картонената кутия с писалки в хладилник (от 2°C до 8°C).
- Когато Ви е необходима (например, ако ще пътувате), Hyrimoz може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период 21 дни – уверете се, че е предпазена от светлина. След изваждане от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена писалка трябва **да се използва в срок до 21 дни или да се изхвърли**, дори и по-късно да е била върната обратно в хладилника. Трябва да си запишете датата, на която Вашата предварително напълнена писалка е извадена за пръв път от хладилника, както и датата, след която трябва да се изхвърли.
- За да предпазите от светлина писалките, съхранявайте ги в оригиналната картонена кутия до момента, в който сте готови да ги използвате.
- Не съхранявайте писалките при екстремна топлина или студ.
- Не замразявайте писалките.

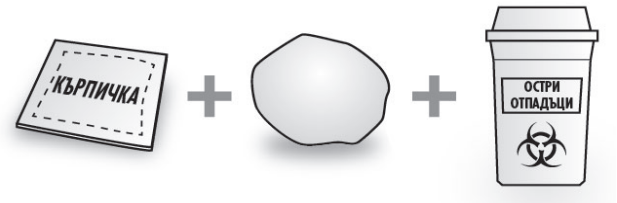
Съхранявайте Hyrimoz и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

Какво Ви е необходимо за Вашата инжекция?

Поставете следните консумативи на чиста и гладка повърхност.

В картонената Ви кутия са включени:
- Hyrimoz предварително напълнена писалка (вижте *Фигура A*). Всяка писалка съдържа 40 mg/0,8 ml Hyrimoz.

В картонената кутия не са включени: (вж. Фигура *B*):
- кърпичка, напоена със спирт
- памучен тампон или марля
- контейнер за остри отпадъци

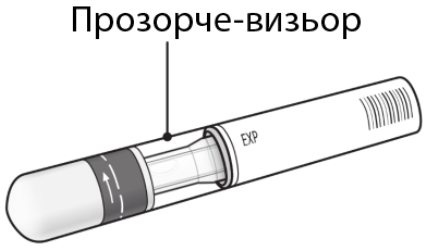


Фигура B: консумативи, които не са включени в кутията

Вижте **„8. Изхвърляне на използвана писалка“** в края на указанията за употреба.

Преди Вашата инжекция
Подготовка на писалката

- С цел намаляване на дискомфорта при инжектиране извадете Вашата писалка от хладилника около 15 до 30 минути преди инжектиране на Hyrimoz, за да достигне стайна температура.
- Погледнете през прозорчето-визьор. Разтворът трябва да бъде безцветен или бледожълтеникав, а също и бистър до леко опалесциращ. **Не го използвайте**, ако видите, че има твърди частици и/или промяна на цвета. Ако имате някакви опасения относно вида на разтвора, свържете се в Вашия фармацевт за съдействие.



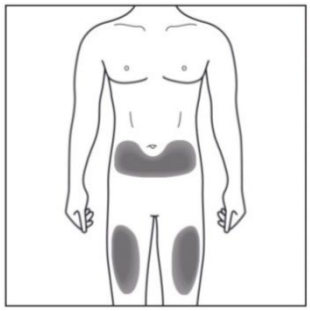
Фигура C: Проверки за безопасност преди инжектиране

- Погледнете датата на изтичане на срока на годност (EXP) на Вашата писалка. Не използвайте писалката, ако срокът на годност е изтекъл.
- Не използвайте, ако защитната лепенка е с нарушена цялост.

Свържете се с Вашия фармацевт, ако писалката не издържи на някои от описаните по-горе проверки.

1. Избор на място на инжектиране:

- Предпочитаното място на инжектиране е предната повърхност на бедрото Ви. Може да използвате и долната част на корема, но не и зоната на 5 cm около пъпа (вижте *Фигура D*).
- Всеки път избирайте различно място на инжектиране.
- Не инжектирайте в зони, в които кожата е болезнена и чувствителна, с кръвонасядания, зачервена, с люспи или е твърда. Избягвайте зони с белези или стрии. Ако имате псориазис, НЕ трябва да инжектирате пряко в зони с псориазисни плаки.



Фигура D: избор на място на инжектиране

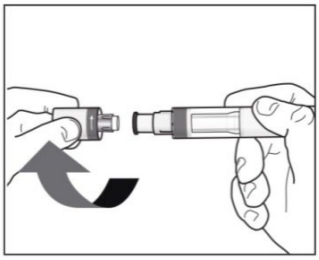
2. Почистване на мястото на инжектиране:

- Измийте грижливо ръцете си със сапун и вода.
- С кръгови движения почистете мястото на инжектиране с кърпичка, напоена със спирт. Оставете го да изсъхне, преди да инжектирате (вижте *Фигура E*).
- Не докосвайте отново почистеното място преди инжекцията.

Фигура E: почистете мястото на инжектиране

3. Сваляне на капачката на писалката:

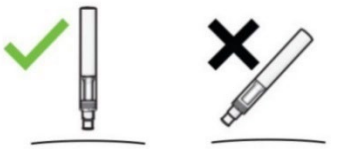
- Свалете капачката само след като сте готови да използвате писалката.
- Отвийте капачката по посока на стрелките (вижте *Фигура F*).
- След като сте я махнали, изхвърлете капачката. **В никакъв случай не опитвайте отново да поставите капачката**.
- Използвайте писалката в рамките на 5 минути след сваляне на капачката.
- Възможно е да забележите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.



Фигура F: свалете капачката

4. Как да държите писалката:

- Дръжте Вашата писалка под ъгъл 90 градуса към почистеното място на инжектиране (вижте *Фигура G*).



Правилно **Неправилно**

Фигура G: дръжте писалката

Вашата инжекция

Преди да инжектирате трябва да прочетете това

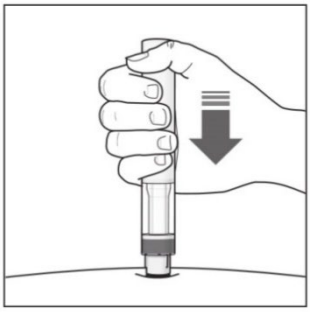
По време на инжектирането ще чуете две **силни изщраквания**:

- **Първото изщракване** показва, че инжекцията е **започнала**.
- След няколко секунди, **второто изщракване** ще покаже, че **инжекцията** е почти завършена.

Трябва да продължите да държите писалката плътно притисната към кожата, докато не видите **зеления индикатор,** който ще изпълни прозорчето визьор и **ще спре** да се движи.

5. Започване на Вашата инжекция:

- Притиснете плътно Вашата писалка към кожата си, за да започне инжектирането (вижте *Фигура H*).
- **Първото щракване** показва, че инжекцията е започнала.
- **Продължавайте да държите** писалката плътно притисната към кожата си.
- **Зеленият индикатор** показва напредването на инжекцията.



Фигура H: започнете Вашата инжекция

6. Завършване на Вашата инжекция:

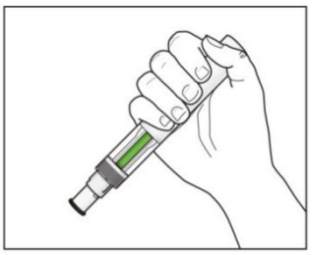
- Изчакайте да чуете **второто щракване**. То показва, че инжекцията е **почти** завършена.
- Проверете дали **зеленият индикатор** изпълва прозорчето-визьор и дали е спрял да се движи (вижте *Фигура I*).
- Сега може да отстраните писалката.

Фигура I: Завършете Вашата инжекция

След инжекцията

7. Проверете, дали зеленият индикатор изпълва прозорчето-визьор (вижте *Фигура J*)**:**

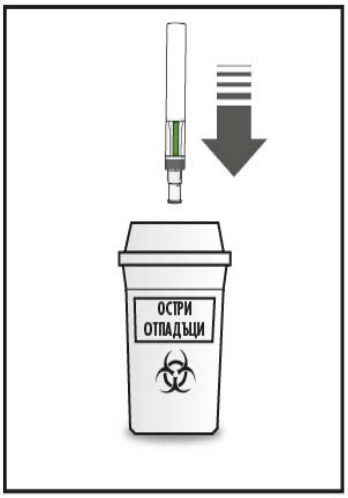
- Това означава, че лекарството е доставено. Ако не се вижда зеленият индикатор, свържете се с Вашия лекар.
- Възможно е да има малко кръв на мястото на инжектиране. Може да притиснете памучен тампон или марля към мястото на инжектиране и да задържите 10 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако има нужда.



Фигура J: проверете зеления индикатор

8. Изхвърляне на използваните писалки:

- Изхвърлете използваната писалка в контейнера за остри отпадъци (добре затварящ се, устойчив на пробиване съд). Както за Вашите безопасност и здраве, така и за тези на другите хора, писалката не трябва да се използва повторно.
- Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, които са запознати с Hyrimoz.

Листовка: информация за пациента

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб (adalimumab)
40 mg/0,4 ml

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също напомняща карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознати, преди да започнете да прилагате Hyrimoz и по време на лечението с Hyrimoz. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си по време на лечението и 4 месеца след последната инжекция Hyrimoz, поставена на Вас (на Вашето дете).
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Hyrimoz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hyrimoz
3. Как да използвате Hyrimoz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hyrimoz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Hyrimoz и за какво се използва

Hyrimoz съдържа активното вещество адалимумаб, лекарство, което действа на имунната (защитната) система на организма.

Hyrimoz е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:
- ревматоиден артрит
- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- артрит, свързан с ентезит
- анкилозиращ спондилит
- аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- псориатичен артрит
- псориазис с плаки
- гноен хидраденит
- болест на Крон
- улцерозен колит
- неинфекциозен увеит

Активното вещество в Hyrimoz, адалимумаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени в организма.

Специфичната мишена на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNFα), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе.

Свързвайки се с TNFα, Hyrimoz блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hyrimoz се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре при Вас, ще Ви бъде предписан Hyrimoz за лечение на ревматоидния артрит.

Hyrimoz се използва и за лечение на тежко изразен, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Hyrimoz може да забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Обикновено, Hyrimoz се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Hyrimoz може да се прилага самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hyrimoz се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години. Първоначално на пациентите може да бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако те не действат достатъчно добре, на пациентите ще бъде предписан Hyrimoz.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта. Hyrimoz се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при пациенти навършили 6 години. Първоначално може да Ви да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hyrimoz.

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.

Hyrimoz се използва при възрастни за лечението на тези заболявания. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде предписан Hyrimoz.

Псориазис с плаки при възрастни и деца

Псориазисът с плаки е възпалително кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Псориазисът с плаки може да засегне и ноктите, като ги прави чупливи, води до удебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява

от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Hyrimoz се използва за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни. Hyrimoz се използва също и за лечение на тежък псориазис с плаки при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които прилаганите лекарства върху кожата и лечението с УВ светлина не са подействали много добре или не са подходящи.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

Hyrimoz се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Hyrimoz може да забави структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е продължително и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (цирей), 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.

Hyrimoz се използва за лечение на
- умерен до тежък гноен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гноен хидраденит при юноши на възраст от12 до 17 години.

Hyrimoz може да намали броя на Вашите възли и абсцеси и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде предписан Hyrimoz.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Hyrimoz се използва за лечение на
- умеренеа до тежка болест на Крон при възрастни и
- умерена до тежка болест на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде прилаган Hyrimoz за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит при възрастни и деца

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Hyrimoz се използва за лечение на
- умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Ако имате улцерозен колит, първо може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако те не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашия улцерозен колит ще Ви бъде предписан Hyrimoz.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Възпалението води до намаляване на зрението и/или наличие на мътнини в окото (черни точици или тънки линии, които се движат в зрителното поле). Hyrimoz действа чрез намаляване на това възпаление.

Hyrimoz се използва за лечение на
- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца, навършили 2 години с хроничен неинфекциозенувеит, с възпаление, засягащо предната част на окото.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hyrimoz.

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Hyrimoz

Не използвайте Hyrimoz

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта), или други опортюнистични инфекции (обичайни инфекции, свързани с отслабване на имунната система) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, отпадналост, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Hyrimoz.

Алергична реакция

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Hyrimoz 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 Hyrimoz. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Hyrimoz можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функцията на белите Ви дробове е нарушена. Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други необичайни причинители на инфекции и сепсис (отравяне на кръвта).
- В редки случаи, тези инфекции може да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно спиране на употребата на Hyrimoz.

Туберкулоза (ТБ)

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Hyrimoz. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящ скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата напомняща карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Кажете на Вашия лекар, ако сте живели или пътувате в райони, където много често се срещат инфекции от гъбички като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Кажете на Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Вирус на хепатит B

- Говорете с Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит B (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 B (HBV). Адалимумаб може повторно да активира инфекцията от HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на инфекцията с HBV може да бъде животозастрашаващо.

Възраст над 65 години

- Ако сте навършили 65 години, може да сте по-податлив към инфекции докато прилагате Hyrimoz. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с Hyrimoz. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, липса на енергия, проблеми със зъбите.

Операция или проблеми със зъбите

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, кажете на Вашия лекар, че прилагате Hyrimoz. Вашият лекар може да препоръча временно да спре употребата на Hyrimoz.

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 Hyrimoz. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се прилагат по време на лечението с Hyrimoz, за да не предизвикат

случайно инфекция. Посъветвайте се с Вашия лекар преди приложението на каквито и да било ваксини. Препоръчва се, ако има възможност децата да приключат с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар за тяхната възраст, преди започване на лечението с Hyrimoz. Ако сте приемали Hyrimoz, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарят и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Hyrimoz по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате тежко сърдечно заболяване. Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Hyrimoz, състоянието Ви във връзка със сърдечната недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Висока температура, кръвонасядания (синини), кръвотечение или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които се борят с инфекциите или да помагат за спирането на кървенето. Ако вдигнете температура, която не спада, много лесно получавате синини или кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Рак

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи адалимумаб или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма продължителност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом и левкемия (видове рак, които засягат кръвните клетки и костния мозък). Ако прилагате Hyrimoz, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарството азатиоприн или меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или меркаптопурин заедно с Hyrimoz.
- Наблюдавани са много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи адалимумаб. Ако по време на или след лечението се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите белези или зони на поражения променят своя външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест, лекувани с друг блокер на TNF-α, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF-α блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Hyrimoz 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

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Hyrimoz.

Други лекарства и Hyrimoz

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Hyrimoz може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), кортикостероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Hyrimoz не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозна инфекция. Комбинацията от адалимумаб, както и други антагонисти на TNF-α и анакинра или абатацепт не се препоръчва на базата на възможно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите да ги използвате в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Hyrimoz.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hyrimoz трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Hyrimoz може да се използва по време на кърмене.
- Ако сте получавали Hyrimoz по време на бременността си, Вашето бебе има по-голям риск да развие инфекция.
- Важно е да уведомите лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти относно това, че сте си прилагали Hyrimoz по време на бременността, преди бебето да е ваксинирано (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

Hyrimoz повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Hyrimoz може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Hyrimoz съдържа натрий

Това лекарство съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,4 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Hyrimoz

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт.
Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Hyrimoz за всяко от одобрените показания са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Hyrimoz с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	40 mg през седмица като единична доза	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Hyrimoz. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Hyrimoz може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате матотрексат по време на лечението с Hyrimoz, Вашият лекар може да реши да прилагате 40 mg Hyrimoz всяка седмица или 80 mg през седмица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Деца, юноши и възрастни, при навършени 2 години с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца, юноши, при навършени 2 години с тегло 10 kg до по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Деца, юноши и възрастни, при навършени 6 години с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши, при навършени 6 години с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Псориазис с плаки		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица след началната доза.	Трябва да продължите да инжектирате Hyrimoz толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Псориазис с плаки при деца		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Деца и юноши от 4- до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Начална доза от 40 mg, последвана от доза от 40 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши от 4- до 17-годишна възраст с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg	Начална доза от 20 mg, последвана от доза от 20 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с дозировка от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Юноши от 12- до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица по-късно.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно. Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Болест на Крон при деца		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Деца и юноши от 6- до 17-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно. Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на детето Ви може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши от 6- до 17-годишна възраст с тегло, по-малко от 40 kg	Начална доза от 40 mg, последвана от доза от 20 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно. Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на детето Ви може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца и юноши на възраст, при навършени 6 години с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Пациентите, които навършат 18 години, докато приемат 80 mg през седмица, трябва да продължат тяхната предписана доза.
Деца и юноши, при навършени 6 години с тегло под 40 kg	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg (една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Пациентите, които навършат 18 години, докато приемат 40 mg през седмица, трябва да продължат тяхната предписана доза.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица след началната доза.	При неинфекциозен увеит приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Hyrimoz. Hyrimoz може да се дава и самостоятелно. Трябва да продължите да инжектирате Hyrimoz толкова дълго, колкото Ви е казал Вашия лекар.
Деца и юноши, при навършени 2 години с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може също да предпише начална доза от 80 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Hyrimoz да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца, юноши и възрастни, при навършени 2 години с тегло 30 kg или повече	20 mg през седмица	Вашият лекар може също да предпише начална доза от 80 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Hyrimoz да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Hyrimoz се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания за инжектиране на Hyrimoz са представени в точка **7 „Указания за употреба**”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hyrimoz

Ако по невнимание сте инжектирали Hyrimoz по-често, отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар или фармацевт и обяснете, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Hyrimoz

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Hyrimoz веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали инжекция.

Ако сте спрели употребата на Hyrimoz

Решението да спрете да използвате Hyrimoz трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции може да се появят до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Hyrimoz.

Потърсете спешно медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:

- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при физическа активност или при лягане или отоци по краката;

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите някои от следните признаци:

- признаци и симптоми на инфекция като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора или кашлица;
- оплаквания от неврологични проблеми, като: мравучкане, изтръпване, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- признаци за рак на кожата, като: подутина или открита незарастваща рана;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като повишена температура, която не спада, поява на синини, кървене, бледност.

Представените по-долу нежелани реакции са били наблюдавани с адалимумаб.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- безсъние;
- сетивни нарушения като мравучкане, боцкане, изтръпване;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервнокоренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (световъртеж);
- ускорено сърцебиене;
- високо кръвно налягане;
- зачервяване;
- хематом (кръвонасядане – твърда подутина от съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- синдром на Сьогрен (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);

- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток (събиране на течност в тялото, която причинява подуване на засегнатите тъкани);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- необичайни инфекции (включително туберкулоза и други инфекции), възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания;
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак, включително рак засягащ лимфната система (лимфом) и меланом (вид рак на кожата);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като заболяване, наричано саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене);
- невропатия (увреждане на нерви);
- мозъчен удар;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- усещане за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артеря, възпаление и сърек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробна емболия (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (неестествено задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето (подуване);
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- затлъстяване на черния дроб (отлагане на мазнини в чернодробните клетки);
- нощно изпотяване;
- белези;
- неестествен разпад на мускулите;
- системен лупус еритематодес (нарушение на имунната система, включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- чести събуждания;
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре – заболяване, което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране на изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (сраствания в белите дробове);
- перфорация на червата (пробив в чревната стена);
- хепатит (възпаление на черния дроб);
- повторно активиране на инфекцияс хепатит В;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (животозастрашаващо заболяване с грипоподобни симптоми и обрив с мехури);
- оток (подуване) на лицето, свързан с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често водещо до смърт)
- Merkel-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (проявява се като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (при повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани реакции, наблюдавани с адалимумаб може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на изследвания на кръвта:
Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- нисъкброй на белите кръвни клетки;
- нисъкброй на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- висок брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- отклонения в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;

- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин в кръвта (чернодробен показател)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Hyrimoz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Hyrimoz може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период от 42 дни – трябва да сте сигурни, че продуктът е защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка **трябва да се използва в рамките на 42 дни или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника. Трябва да запишете датата, когато Вашата предварително напълнена спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hyrimoz

- Активно вещество: адалимумаб. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 40 mg адалимумаб в 0,4 ml разтвор.
- Други съставки: адипинова киселина, манитол (E 421), полисорбат 80 (E 433), хлороводородна киселина (E 507), натриев хидроксид (E 524) и вода за инжекции (вижте точка 2 „Hyrimoz съдържа натрий“).

Как изглежда Hyrimoz и какво съдържа опаковката

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка се предлага като 0,4 ml бистър до леко опалесциращ, безцветен или бледожълтеникав разтвор.

Hyrimoz се доставя в спринцовка за еднократна употреба от прозрачно стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана 29G, с предпазител на иглата с място за хващане, гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и пластмасово бутало, съдържаща 0,4 ml разтвор.

Картонените кутии съдържат 1 и 2 предварително напълнени спринцовки Hyrimoz.
Груповите опаковки съдържат 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени спринцовки Hyrimoz.

Не всички видове опаковки може да са пуснати на пазара.
Hyrimoz може да се предлага и като предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Производител

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

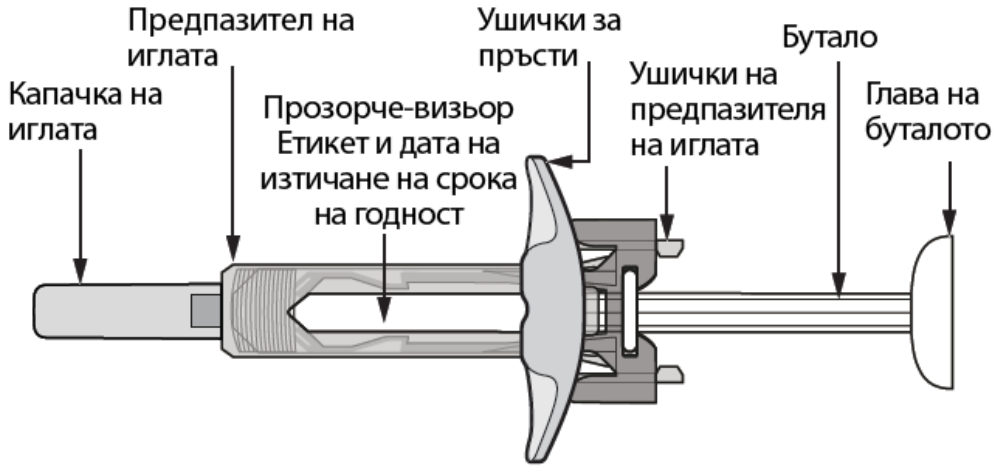
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu.

7. Указания за употреба

За да се избегне евентуална инфекция и за да се гарантира, че ще използвате правилно лекарството, важно е да спазвате следните указания.

Трябва да сте сигурни, че сте прочели, разбрали и спазвате тези указания за употреба, преди да инжектирате Hyrimoz. Вашият медицински специалист ще Ви покаже как да подготвите и да инжектирате Hyrimoz правилно, като използвате предварително напълнена спринцовка с единична доза, преди да я използвате за пръв път. Ако имате въпроси, говорете с Вашия медицински специалист.

Вашата предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба Hyrimoz с предпазител на иглата и допълнително място за хващане



Фигура А: Предварително напълнена спринцовка Hyrimoz с предпазител за иглата и допълнително място за хващане

Много важно е Вие да:

- **не използвате** предварително напълнената спринцовка, ако запечатването на блистера е с нарушена цялост, тъй като употребата може да не е безопасна
- **не отваряте** картонената кутия, докато не сте готови за използване на предварително напълнената спринцовка;
- **не оставяте никога** предварително напълнената спринцовка без наблюдение, където други хора може да имат достъп;
- знаете, че ако изпуснете спринцовката си, **не трябва да я използвате,** ако изглежда повредена, или ако сте я изпуснали със свалена капачка на иглата;
- **не сваляте** капачката на иглата до момента на поставяне на инжекцията;
- внимавате **да не докоснете** мястото за хващане на предпазителя на иглата преди употреба. Докосването му може да причини преждевременно активиране на предпазителя.
- **не премахвайте** мястото за хващане преди инжектиране.
- **инжектирате** Hyrimoz 15–30 минути след изваждането от хладилника за намаляване на дискомфорта при инжектиране;
- изхвърляте използваната предварително напълнена спринцовка веднага след употреба. **Не използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.** Вижте „**4. Изхвърляне на използвани предварително напълнени спринцовки“** в края на указанията за употреба.

Как да съхранявате предварително напълнената спринцовка с единична доза Hyrimoz?

- Съхранявайте външната картонена кутия с предварително напълнени спринцовки в хладилник (от 2°C до 8°C).
- Когато Ви е необходима (например, ако ще пътувате), Hyrimoz може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период 42 дни – уверете се, че е предпазена от светлина. След изваждане от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка **трябва да се използва в срок до 42 дни или да се изхвърли**, дори и по-късно е била върната обратно в хладилника. Трябва да си запишете датата, на която Вашата предварително напълнена спринцовка е извадена за пръв път от хладилника, както и датата, след която трябва да се изхвърли.
- За да предпазите от светлина предварително напълнените спринцовки, съхранявайте ги в оригиналната картонена кутия до момента, в който сте готови да ги използвате.
- Не съхранявайте предварително напълнените спринцовки при екстремна топлина или студ.
- Не замразявайте предварително напълнените спринцовки.

Съхранявайте Hyrimoz и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

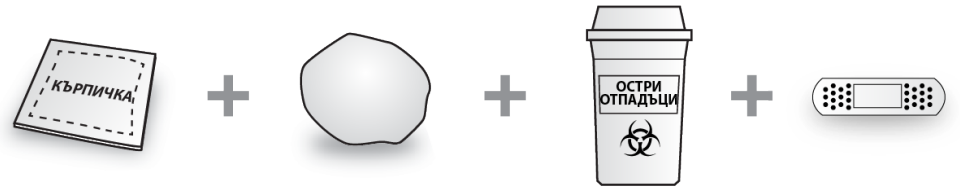
Какво Ви е необходимо за Вашата инжекция?

Поставете следните консумативи на чиста и гладка повърхност.
В картонената Ви кутия с предварително напълнената спринцовка са включени:

- Hyrimoz предварително напълнена(и) спринцовка(и) (вижте ***Фигура А***). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 40 mg/0,4 ml адалимумаб.

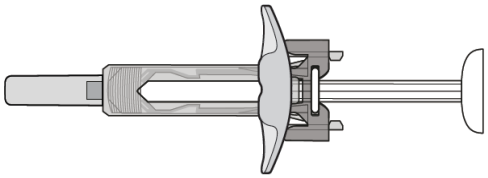
В картонената кутия предварително напълнената спринцовка Hyrimoz не са включени (вижте **Фигура *B***):

- кърпичка, напоена със спирт
- памучен тампон или марля
- контейнер за остри отпадъци. Вижте „4. Изхвърляне на използвани спринцовки“ в края на указанията за употреба.
- лепенка



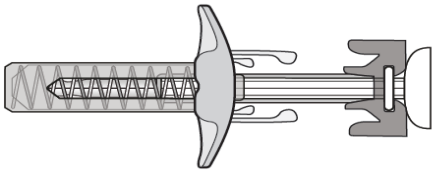
Фигура B: консумативи, които **не са** включени в кутията

Преди Вашата инжекция



Фигура C: предпазителят на иглата не е активиран – спринцовката е готова за употреба

- В тази конфигурация предпазителят на иглата **НЕ Е АКТИВИРАН**.
- Спринцовката е готова за употреба (вижте *Фигура C*).



Фигура D: предпазителят на иглата е активиран – не използвайте

- В тази конфигурация предпазителя на иглата е **АКТИВИРАН.**
- **НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ** спринцовката (вижте *Фигура D*).

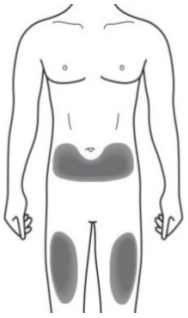
Подготовка на спринцовката

- С цел намаляване на дискомфорта при инжектиране вземете опаковката, която съдържа спринцовката, и я извадете от хладилника, като я оставите **неотворена** на работната си повърхност за около 15 до 30 минути, за да достигне стайна температура.
- Извадете предварително напълнената спринцовка от блистера.
- Погледнете през прозорчето-визьор. Разтворът трябва да бъде безцветен или бледожълтеникав, а също и бистър до леко опалесциращ. Не го използвайте, ако видите, че има твърди частици и/или промяна на цвета. Ако имате някакви опасения относно вида на разтвора, свържете се в Вашия фармацевт за съдействие.
- **Не използвайте** предварително напълнената спринцовка, ако е счупена или ако предпазителят на иглата е активиран. Върнете предварително напълнената спринцовка и опаковката, в която сте я получили, в аптеката.
- Погледнете датата на изтичане на срока на годност (EXP) на Вашата предварително напълнена спринцовка. Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл.

Свържете се с Вашия фармацевт, ако спринцовката не издържи някои от описаните по-горе проверки.

1. Избор на място за инжектиране:

- Препоръчаното място на инжектиране е предната част на бедрото. Може да използвате долната част на корема, но не и зоната на 5 cm около пъпа (вижте ***Фигура E***).
- Винаги избирайте различно място, когато си поставяте инжекция.
- **Не** инжектирайте в зони, където кожата е болезнена, със синини, зачервена, с люспи или е твърда. Избягвайте зони с белези или стрии. Ако имате псориазис, НЕ трябва да инжектирате директно в зоните с псориазисни плаки.



Фигура E: Избор на място за инжектиране

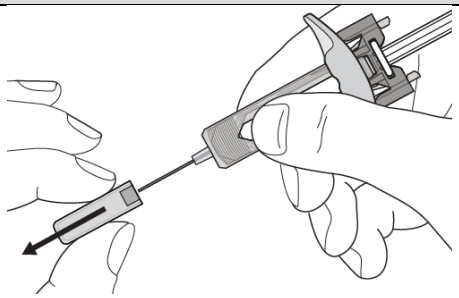
2. Почистване на мястото на инжектиране:

- Измийте грижливо ръцете си със сапун и вода.
- С кръгови движения почистете мястото за инжектиране с кърпичка, напоена със спирт. Оставете го да изсъхне, преди да инжектирате (вижте ***Фигура F***).
- **Не** докосвайте почистената зона преди инжекцията.

Фигура F: Почистете мястото за инжектиране

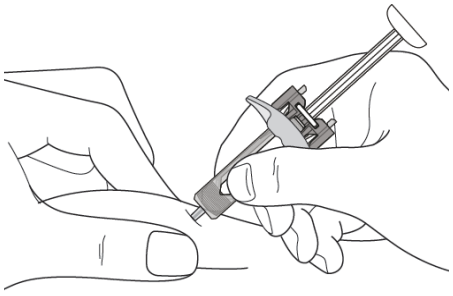
3. Поставяне на инжекцията:

- Внимателно издърпайте капачката на иглата без да я огъвате, за да я свалите от предварително напълнената спринцовка (вижте ***Фигура G***).
- Изхвърлете капачката на иглата.
- Възможно е да забележите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.



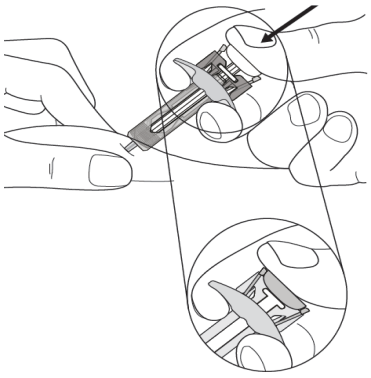
Фигура G: Свалете капачката на иглата

- Внимателно захванете кожна гънка на мястото на инжектиране (вижте ***Фигура H***).
- Въведете иглата в кожата си, както е показано.
- Натиснете иглата докрай, за да се гарантира, че лекарството ще бъде цялостно въведено
- Използвайте спринцовката в рамките на 5 минути след отстраняване на капачката.



Фигура H: Въведете иглата

- Задръжте предварително напълнената спринцовка, както е показано (вижте ***Фигура I***).
- Бавно натиснете буталото докрай така, че главата на буталото да бъде изцяло между мястото за хващане на предпазителя на иглата.
- Дръжте буталото натиснато докрай, като едновременно с това държите и спринцовката неподвижно на мястото й за 5 секунди.

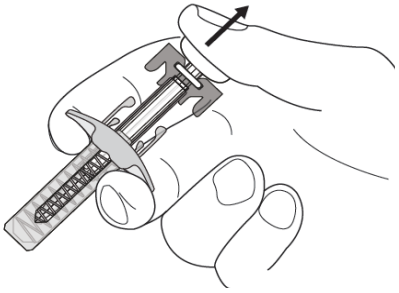


Фигура I: Задръжте спринцовката

- **Като държите буталото натиснато докрай,** внимателно извадете иглата от мястото на инжектиране без да огъвате и отпуснете кожата (вижте ***Фигура J***).

Фигура J: Извадете иглата без да огъвате

- Бавно отпуснете буталото, за да може предпазителят на иглата автоматично да покрие оголената игла (вижте ***Фигура K***).
- Възможно е да има малко кръв на мястото на инжектиране. Може да притиснете памучен тампон или марля към мястото на инжектиране и да задържите 10 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако има нужда.



Фигура K: Бавно отпуснете буталото

4. Изхвърляне на използваните спринцовки:

- Изхвърлете използваната спринцовка в контейнера за остри отпадъци (добре затварящ се, устойчив на пробиване съд, вижте *Фигура L*)). Както за Вашите безопасност и здраве, така и за тези на другите хора, иглите и използваните спринцовки не трябва никога да се използват повторно.
- Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Фигура L: изхвърлете използваната спринцовка

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, които са запознати с Hyrimoz.

Листовка: информация за пациента

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб (adalimumab)
40 mg/0,4 ml

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също напомняща карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознати, преди да започнете да прилагате Hyrimoz и по време на лечението с Hyrimoz. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си по време на лечението и 4 месеца след последната инжекция Hyrimoz, поставена на Вас (на Вашето дете).
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Hyrimoz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hyrimoz
3. Как да използвате Hyrimoz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hyrimoz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Hyrimoz и за какво се използва

Hyrimoz съдържа активното вещество адалимумаб, лекарство, което действа на имунната (защитната) система на организма.

Hyrimoz е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:
- ревматоиден артрит
- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- артрит, свързан с ентезит
- анкилозиращ спондилит
- аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- псориатичен артрит
- псориазис с плаки
- гноен хидраденит
- болест на Крон
- улцерозен колит
- неинфекциозен увеит

Активното вещество в Hyrimoz, адалимумаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени в организма.

Специфичната мишена на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNFα), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе.

Свързвайки се с TNFα, Hyrimoz блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hyrimoz се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре при Вас, ще Ви бъде предписан Hyrimoz за лечение на ревматоидния артрит.

Hyrimoz се използва и за лечение на тежко изразен, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Hyrimoz може да забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Обикновено, Hyrimoz се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Hyrimoz може да се прилага самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено започва в детска възраст.

Hyrimoz се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години. Първоначално на пациентите може да бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако те не действат достатъчно добре, на пациентите ще бъде предписан Hyrimoz.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.
Hyrimoz се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при пациенти навършили 6 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 Hyrimoz.

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.

Hyrimoz се използва при възрастни за лечението на тези заболявания. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде предписан Hyrimoz.

Псориазис с плаки при възрастни и деца

Псориазисът с плаки е възпалително кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Псориазисът с плаки може да засегне и ноктите, като ги прави чупливи, води до удебеляване и отделяне на

нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Hyrimoz се използва за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни. Hyrimoz се използва също и за лечение на тежък псориазис с плаки при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които прилаганите лекарства върху кожата и лечението с УВ светлина не са подействали много добре или не са подходящи.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

Hyrimoz се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Hyrimoz може да забави структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е продължително и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (цирей), 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.

Hyrimoz се използва за лечение на
- умерен до тежък гноен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гноен хидраденит при юноши на възраст от 12 до 17 години.

Hyrimoz може да намали броя на Вашите възли и абсцеси и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде предписан Hyrimoz.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Hyrimoz се използва за лечение на
- умерена до тежка болестта на Крон при възрастни и
- умерена до тежка болест на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде прилаган Hyrimoz за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит при възрастни и деца

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Hyrimoz се използва за лечение на
- умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Ако имате улцерозен колит, първо може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако те не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашия улцерозен колит ще Ви бъде предписан Hyrimoz.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Възпалението води до намаляване на зрението и/или наличие на мътнини в окото (черни точици или тънки линии, които се движат в зрителното поле). Hyrimoz действа чрез намаляване на това възпаление.

Hyrimoz се използва за лечение на
- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца, навършили 2 години с хроничен неинфекциозенувеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Hyrimoz.

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Hyrimoz

Не използвайте Hyrimoz

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта), или други опортюнистични инфекции (обичайни инфекции, свързани с отслабване на имунната система) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, отпадналост, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Hyrimoz.

Алергична реакция

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Hyrimoz 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 Hyrimoz. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Hyrimoz можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функцията на белите Ви дробове е нарушена. Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други необичайни причинители на инфекции и сепсис (отравяне на кръвта).
- В редки случаи, тези инфекции може да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно спиране на употребата на Hyrimoz.

Туберкулоза (ТБ)

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Hyrimoz. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящ скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата напомняща карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Кажете на Вашия лекар, ако сте живели или пътувате в райони, където много често се срещат инфекции от гъбички като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Кажете на Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Вирус на хепатит B

- Говорете с Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит B (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 B (HBV). Адалимумаб може повторно да активира инфекцията от HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на инфекцията с HBV може да бъде животозастрашаващо.

Възраст над 65 години

- Ако сте навършили 65 години, може да сте по-податлив към инфекции докато прилагате Hyrimoz. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с Hyrimoz. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, липса на енергия, проблеми със зъбите.

Операция или проблеми със зъбите

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, кажете на Вашия лекар, че прилагате Hyrimoz. Вашият лекар може да препоръча временно да спре употребата на Hyrimoz.

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 Hyrimoz. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се прилагат по време на лечението с Hyrimoz, за да не предизвикат

случайно инфекция. Посъветвайте се с Вашия лекар преди приложението на каквито и да било ваксини. Препоръчва се, ако има възможност децата да приключат с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар за тяхната възраст, преди започване на лечението с Hyrimoz. Ако сте приемали Hyrimoz, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарят и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Hyrimoz по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате тежко сърдечно заболяване. Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Hyrimoz, състоянието Ви във връзка със сърдечната недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Висока температура, кръвонасядания (синини), кръвотечение или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които се борят с инфекциите или да помагат за спирането на кървенето. Ако вдигнете температура, която не спада, много лесно получавате синини или кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Рак

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи адалимумаб или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма продължителност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом и левкемия (видове рак, които засягат кръвните клетки и костния мозък). Ако прилагате Hyrimoz, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарството азатиоприн или меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или меркаптопурин заедно с Hyrimoz.
- Наблюдавани са много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи адалимумаб. Ако по време на или след лечението се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите белези или зони на поражения променят своя външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест, лекувани с друг блокер на TNF-α, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF-α блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Hyrimoz 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

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Hyrimoz.

Други лекарства и Hyrimoz

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Hyrimoz може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), кортикостероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Hyrimoz не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозна инфекция. Комбинацията от адалимумаб, както и други антагонисти на TNF-α и анакинра или абатацепт не се препоръчва на базата на възможно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите да ги използвате в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Hyrimoz.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hyrimoz трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Hyrimoz може да се използва по време на кърмене.
- Ако сте получавали Hyrimoz по време на бременността си, Вашето бебе има по-голям риск да развие инфекция.
- Важно е да уведомите лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти относно това, че сте си прилагали Hyrimoz по време на бременността, преди бебето да е ваксинирано (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

Hyrimoz повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Hyrimoz може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Hyrimoz съдържа натрий

Това лекарство съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 0,4 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Hyrimoz

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт.
Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Hyrimoz за всяко от одобрените показания са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Hyrimoz с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	40 mg през седмица като единична доза	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Hyrimoz. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Hyrimoz може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате матотрексат по време на лечението с Hyrimoz, Вашият лекар може да реши да прилагате 40 mg Hyrimoz всяка седмица или 80 mg през седмица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Деца, юноши и възрастни, при навършени 2 години с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца, юноши, при навършени 2 години с тегло 10 kg до по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Деца, юноши и възрастни, при навършени 6 години с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши, при навършени 6 години с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Псориазис с плаки		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица след началната доза.	Трябва да продължите да инжектирате Hyrimoz толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Псориазис с плаки при деца		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Деца и юноши от 4- до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Начална доза от 40 mg, последвана от доза от 40 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши от 4- до 17-годишна възраст с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg	Начална доза от 20 mg, последвана от доза от 20 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с дозировка от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Юноши от 12- до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица по-късно.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно. Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Болест на Крон при деца		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Деца и юноши от 6- до 17-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно. Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на детето Ви може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши от 6- до 17-годишна възраст с тегло, по-малко от 40 kg	Начална доза от 40 mg, последвана от доза от 20 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно. Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от доза от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на детето Ви може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца и юноши, при навършени 6 години с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Пациентите, които навършат 18 години, докато приемат 80 mg през седмица, трябва да продължат тяхната предписана доза.
Деца и юноши, при навършени 6 години с тегло под 40 kg	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg (една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Пациентите, които навършат 18 години, докато приемат 40 mg през седмица, трябва да продължат тяхната предписана доза.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица след началната доза.	При неинфекциозен увеит приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Hyrimoz. Hyrimoz може да се дава и самостоятелно. Трябва да продължите да инжектирате Hyrimoz толкова дълго, колкото Ви е казал Вашия лекар.
Деца и юноши, при навършени 2 години с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може също да предпише начална доза от 80 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Hyrimoz да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши, при навършени 2 години с тегло, по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може също да предпише начална доза от 40 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Hyrimoz да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Hyrimoz се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания за инжектиране на Hyrimoz са представени в точка **7 „Указания за употреба**”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hyrimoz

Ако по невнимание сте инжектирали Hyrimoz по-често, отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар или фармацевт и обяснете, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Hyrimoz

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Hyrimoz веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали инжекция.

Ако сте спрели употребата на Hyrimoz

Решението да спрете да използвате Hyrimoz трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции може да се появят до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Hyrimoz.

Потърсете спешно медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:

- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при физическа активност или при лягане или отоци по краката;

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите някои от следните признаци:

- признаци и симптоми на инфекция като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора или кашлица;
- оплаквания от неврологични проблеми, като: мравучкане, изтръпване, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- признаци за рак на кожата, като: подутина или открита незарастваща рана;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като повишена температура, която не спада, поява на синини, кървене, бледност.

Представените по-долу нежелани реакции са били наблюдавани с адалимумаб.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- безсъние;
- сетивни нарушения като мравучкане, боцкане, изтръпване;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервнокоренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (световъртеж);
- ускорено сърцебиене;
- високо кръвно налягане;
- зачервяване;
- хематом (кръвонасядане – твърда подутина от съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- синдром на Сьогрен (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);

- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток (събиране на течност в тялото, която причинява подуване на засегнатите тъкани);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- необичайни инфекции (включително туберкулоза и други инфекции), възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания;
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак, включително рак засягащ лимфната система (лимфом) и меланом (вид рак на кожата);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като заболяване, наричано саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене);
- невропатия (увреждане на нерви);
- мозъчен удар;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- усещане за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артеря, възпаление и сърсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробна емболия (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (неестествено задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето (подуване);
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- затлъстяване на черния дроб (отлагане на мазнини в чернодробните клетки);
- нощно изпотяване;
- белези;
- неестествен разпад на мускулите;
- системен лупус еритематодес (нарушение на имунната система, включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- чести събуждания;
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре – заболяване, което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране на изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (сраствания в белите дробове);
- перфорация на червата (пробив в чревната стена);
- хепатит (възпаление на черния дроб);
- повторно активиране на инфекцияс хепатит В;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (животозастрашаващо заболяване с грипоподобни симптоми и обрив с мехури);
- оток (подуване) на лицето, свързан с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често водещо до смърт)
- Merkel-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (проявява се като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (при повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани реакции, наблюдавани с адалимумаб може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на изследвания на кръвта:
Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- нисъкброй на белите кръвни клетки;
- нисъкброй на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- висок брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- отклонения в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;

- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин в кръвта (чернодробен показател)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Hyrimoz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Hyrimoz може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период от 42 дни – трябва да сте сигурни, че продуктът е защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка **трябва да се използва в рамките на 42 дни или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника. Трябва да запишете датата, когато Вашата предварително напълнена спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hyrimoz

- Активно вещество: адалимумаб. Една предварително напълнена писалка съдържа 40 mg адалимумаб в 0,4 ml разтвор.
- Други съставки: адипинова киселина, манитол (E 421), полисорбат 80 (E 433), хлороводородна киселина (E 507), натриев хидроксид (E 524) и вода за инжекции (вижте точка 2 „Hyrimoz съдържа натрий“).

Как изглежда Hyrimoz и какво съдържа опаковката

Hyrimoz 40 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка се предлага като 0,4 ml бистър до леко опалесциращ, безцветен или бледожълтеникав разтвор.

Hyrimoz се доставя в предварително напълнена писалка за еднократна употреба, монтирана в триъгълна писалка с прозрачно прозорче и етикет. Спринцовката в писалката е направена от стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана 29G и вътрешна гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и гумена глава на буталото, съдържаща 0,4 ml разтвор.

Картонените кутии съдържат 1, 2 и 4 предварително напълнени писалки Hyrimoz.
Груповите опаковки съдържат 6 (3 опаковки по 2) предварително напълнени писалки Hyrimoz.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.
Hyrimoz може да се предлага и като предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Производител

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

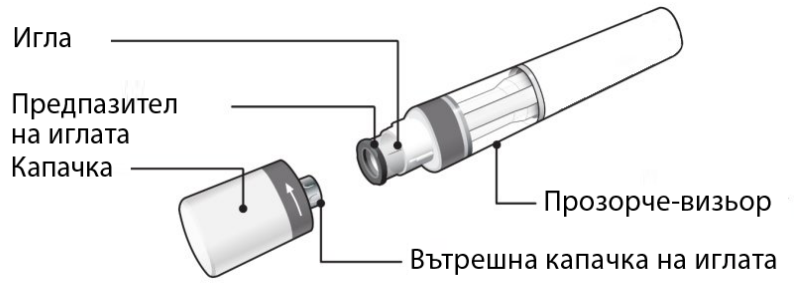
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu.

7. Указания за употреба

За да се избегне евентуална инфекция и за да се гарантира, че ще използвате правилно Hyrimoz, важно е да спазвате следните указания.

Трябва да сте сигурни, че сте прочели, разбрали и спазвате тези указания за употреба, преди да инжектирате Hyrimoz. Вашият медицински специалист ще Ви покаже как да подготвите и да инжектирате Hyrimoz правилно, като използвате предварително напълнената писалка с единична доза Hyrimoz, преди да я използвате за пръв път. Ако имате въпроси, говорете с Вашия медицински специалист.

Вашата Hyrimoz предварително напълнена писалка за еднократна употреба



Фигура А*:* Части на писалката Hyrimoz

На ***Фигура А*** писалката е показана със свалена капачка. **Не сваляйте** капачката, докато не сте готови да инжектирате.

Много важно е Вие да:
• **не използвате** писалката, ако запечатването на външната кутия е с нарушена цялост, тъй като употребата може да не е безопасна за Вас; • съхранявате писалката в запечатаната външна опаковка, докато станете готови да я използвате. • **не оставяте никога** писалката без наблюдение, където други хора може да имат достъп; • **не използвате** Вашата писалка**,** ако сте я изпуснали, изглежда повредена, или ако сте я изпуснали със свалена капачка; • **инжектирате** Hyrimoz 15–30 минути след изваждането от хладилника за намаляване на дискомфорта при инжектиране; • изхвърляте използваната писалка веднага след употреба. **Не използвайте повторно писалката.** Вижте **„8. Изхвърляне на използвани писалки“** в края на указанията за употреба.

Как да съхранявате Вашата писалка?

- Съхранявайте външната картонена кутия с писалки в хладилник (от 2°C до 8°C).
- Когато Ви е необходима (например, ако ще пътувате), Hyrimoz може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период 42 дни – уверете се, че е предпазена от светлина. След изваждане от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена писалка трябва **да се използва в срок до 42 дни или да се изхвърли**, дори и по-късно да е била върната обратно в хладилника.
- Трябва да си запишете датата, на която Вашата предварително напълнена писалка е извадена за пръв път от хладилника, както и датата, след която трябва да се изхвърли.
- За да предпазите от светлина писалките, съхранявайте ги в оригиналната картонена кутия до момента, в който сте готови да ги използвате.
- Не съхранявайте писалките при екстремна топлина или студ.
- Не замразявайте писалките.

Съхранявайте Hyrimoz и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

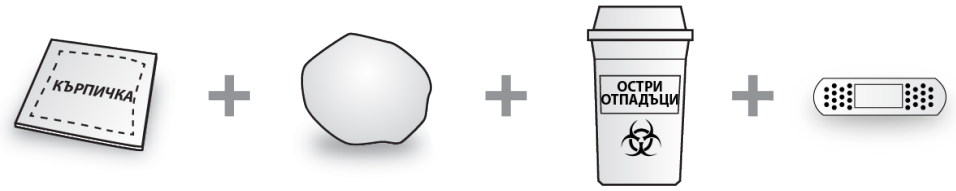
Какво Ви е необходимо за Вашата инжекция?

Поставете следните консумативи на чиста и гладка повърхност.
В картонената Ви кутия са включени:

- Hyrimoz предварително напълнена/и писалка/и (вижте ***Фигура А***). Всяка писалка съдържа 40 mg/0,4 ml адалимумаб.

В картонената кутия с писалка/и не са включени: (вж. **Фигура *В***):

- кърпичка, напоена със спирт
- памучен тампон или марля
- контейнер за остри отпадъци. Вижте **„8. Изхвърляне на използвана писалка“** в края на указанията за употреба.
- лепенка



Фигура В: консумативи, които не са включени в кутията

Преди Вашата инжекция

Подготовка на писалката

- С цел намаляване на дискомфорта при инжектиране извадете Вашата писалка от хладилника около 15 до 30 минути преди инжектиране на Hyrimoz, за да достигне стайна температура.
- Погледнете през прозорчето-визьор. Разтворът трябва да бъде безцветен или бледожълтеникав, а също и бистър до леко опалесциращ. **Не го използвайте**, ако видите, че има твърди частици и/или промяна на цвета. Може да забележите малки въздушни мехурчета, което е нормално. Ако имате някакви опасения относно вида на разтвора, свържете се в Вашия фармацевт за съдействие.
- Погледнете датата на изтичане на срока на годност (EXP) на Вашата писалка (вижте ***Фигура C)***. Не използвайте писалката, ако срокът на годност е изтекъл.
- Не използвайте, ако защитната лепенка е с нарушена цялост.

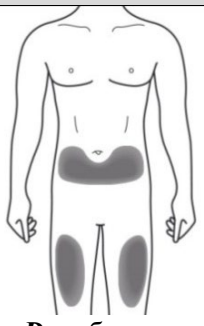
Свържете се с Вашия фармацевт, ако писалката не издържи на някои от описаните по-горе проверки.

Фигура C*:* Проверки за безопасност преди инжектиране

1. Избор на място за инжектиране:

- Предпочитаното място на инжектиране е предната повърхност на бедрото Ви. Може да използвате и долната част на корема, но не и зоната на 5 cm около пъпа (вижте ***Фигура D***).
- Всеки път избирайте различно място за инжектиране.
- **Не инжектирайте** в зони, в които кожата е болезнена и чувствителна, с кръвонасядания, зачервена, с люспи или е твърда. Избягвайте зони с белези или стрии.

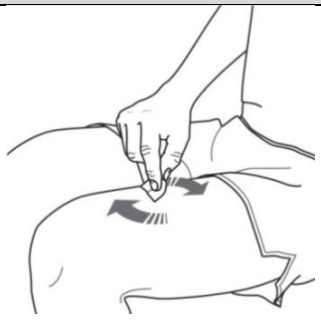
Ако имате псориазис, **НЕ** трябва да инжектирате пряко в зони с псориазисни плаки.



Фигура D*:* избор на място за инжектиране

2. Почистване на мястото на инжектиране:

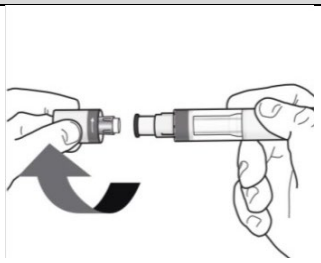
- Измийте грижливо ръцете си със сапун и вода.
- С кръгови движения почистете мястото за инжектиране с кърпичка, напоена със спирт. Оставете го да изсъхне, преди да инжектирате (вижте ***Фигура E***).
- **Не** докосвайте отново почистеното място преди инжекцията.



Фигура E*:* почистете мястото на инжектиране

3. Сваляне на капачката на писалката:

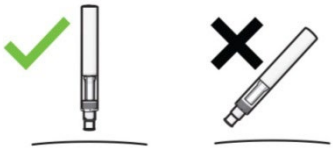
- Свалете капачката само след като сте готови да използвате писалката.
- Отвийте капачката по посока на стрелките (вижте ***Фигура F***).
- След като сте я махнали, изхвърлете капачката. В никакъв случай **не** опитвайте отново да поставите капачката.
- Използвайте писалката в рамките на 5 минути след сваляне на капачката.
- Възможно е да забележите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.



***Фигура F**:* свалете капачката

4. Как да държите писалката:

- Дръжте Вашата писалка под ъгъл 90 градуса към почистеното място за инжектиране (вижте ***Фигура G***).



Правилно **Неправилно**

***Фигура G**:* дръжте писалката

Вашата инжекция

Преди да инжектирате трябва да прочетете това

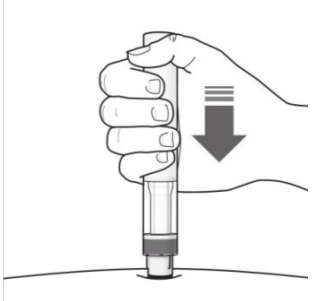
По време на инжектирането ще чуете две **силни изщраквания**:

- **Първото изщракване** показва, че инжекцията е **започнала**.
- След няколко секунди, **второто изщракване** ще покаже, че **инжекцията** е почти завършена.

Трябва да продължите здраво да държите писалката плътно притисната към кожата, докато не видите **зеления индикатор,** който ще изпълни прозорчето визьор и **ще спре** да се движи.

5. Започване на Вашата инжекция:

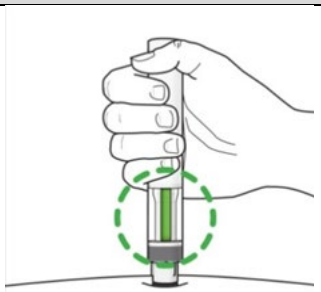
- Притиснете плътно Вашата писалка към кожата си, за да започне инжектирането (вижте ***Фигура H***).
- Първото щракване показва, че инжекцията е започнала.
- **Продължавайте да държите** писалката плътно притисната към кожата си.
- Зеленият индикатор показва напредването на инжекцията.



Фигура H: започнете Вашата инжекция

6. Завършване на Вашата инжекция:

- Изчакайте да чуете **второто щракване**. То показва, че инжекцията е **почти** завършена.
- Проверете дали зеленият индикатор изпълва прозорчето-визьор и дали е спрял да се движи (вижте ***Фигура I***).
- Сега може да отстраните писалката.



Фигура I: Завършете Вашата инжекция

След инжекцията

7. Проверете дали зеленият индикатор изпълва прозорчето-визьор (вижте Фигура J)**:**

- Това означава, че лекарството е доставено. Ако не се вижда зеленият индикатор, свържете се с Вашия лекар.
- Възможно е да има малко кръв на мястото на инжектиране. Може да притиснете памучен тампон или марля към мястото на инжектиране и да задържите 10 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако има нужда.

Фигура J*:* проверете зеления индикатор

8. Изхвърляне на използваните писалки:

- Изхвърлете използваната писалка в контейнера за остри отпадъци (добре затварящ се, устойчив на пробиване съд, вижте ***Фигура K***). Както за Вашата безопасност и здраве, така и за тези на другите хора, писалката не трябва да се използва повторно.
- Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

***Фигура K*:** изхвърлете използваната писалка

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, които са запознати с Hyrimoz.

Листовка: информация за пациента

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също напомняща карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознати, преди да започнете да прилагате Hyrimoz и по време на лечението с Hyrimoz. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си по време на лечението и 4 месеца след последната инжекция Hyrimoz, поставена на Вас (на Вашето дете).
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Hyrimoz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hyrimoz
3. Как да използвате Hyrimoz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hyrimoz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Hyrimoz и за какво се използва

Hyrimoz съдържа активното вещество адалимумаб, лекарство, което действа на имунната (защитната) система на организма.

Hyrimoz е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:
- ревматоиден артрит
- псориазис с плаки
- гноен хидраденит
- болест на Крон
- улцерозен колит
- неинфекциозен увеит

Активното вещество в Hyrimoz, адалимумаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени в организма.

Специфичната мишена на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNFα), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNFα, Hyrimoz блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hyrimoz се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре при Вас, ще Ви бъде предписан Hyrimoz за лечение на ревматоидния артрит.

Hyrimoz се използва и за лечение на тежко изразен, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Hyrimoz може да забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Обикновено, Hyrimoz се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Hyrimoz може да се прилага самостоятелно.

Псориазис с плаки

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.

Hyrimoz се използва за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни.

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е продължително и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Hyrimoz се използва за лечение на
- умерен до тежък гноен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гноен хидраденит при юноши на възраст от 12 до 17 години.

Hyrimoz може да намали броя на Вашите възли и абсцеси и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде предписан Hyrimoz.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Hyrimoz се използва за лечение на
- умерена до тежка болестта на Крон при възрастни и
- умерена до тежка болест на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде прилаган Hyrimoz за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит при възрастни и деца

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Hyrimoz се използва за лечение на
- умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Ако имате улцерозен колит, първо може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако те не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашия улцерозен колит ще Ви бъде предписан Hyrimoz.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Възпалението води до намаляване на зрението и/или наличие на мътнини в окото (черни точици или тънки линии, които се движат в зрителното поле). Hyrimoz действа чрез намаляване на това възпаление.

Hyrimoz се използва за лечение на
- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца, навършили 2 години с хроничен неинфекциозенувеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

Може първо да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Hyrimoz.

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Hyrimoz

Не използвайте Hyrimoz

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта), или други опортюнистични инфекции (обичайни инфекции, свързани с отслабване на имунната система) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, отпадналост, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Hyrimoz.

Алергична реакция

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Hyrimoz 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 Hyrimoz. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Hyrimoz можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функцията на белите Ви дробове е нарушена. Тези

инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други необичайни причинители на инфекции и сепсис (отравяне на кръвта).
- В редки случаи, тези инфекции може да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно спиране на употребата на Hyrimoz.

Туберкулоза (ТБ)

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Hyrimoz. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящ скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата напомняща карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Кажете на Вашия лекар, ако сте живели или пътувате в райони, където много често се срещат инфекции от гъбички като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Кажете на Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Вирус на хепатит В

- Говорете с Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV. Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). Адалимумаб може повторно да активира инфекцията от HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на инфекцията с HBV може да бъде животозастрашаващо.

Възраст над 65 години

- Ако сте навършили 65 години, може да сте по-податлив към инфекции докато прилагате Hyrimoz. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с Hyrimoz. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, липса на енергия, проблеми със зъбите.

Операция или проблеми със зъбите

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, кажете на Вашия лекар, че прилагате Hyrimoz. Вашият лекар може да препоръча временно да спре употребата на Hyrimoz.

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 Hyrimoz. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се прилагат по време на лечението с Hyrimoz, за да не предизвикат случайно инфекция. Посъветвайте се с Вашия лекар преди приложението на каквито и да било ваксини. Препоръчва се, ако има възможност децата да приключат с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар за тяхната възраст, преди започване на лечението с Hyrimoz. Ако сте приемали Hyrimoz, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарят и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Hyrimoz по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате тежко сърдечно заболяване. Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Hyrimoz, състоянието Ви във връзка със сърдечната недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Висока температура, кръвонасядания (синини), кръвотечение или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които се борят с инфекциите или да помагат за спирането на кървенето. Ако вдигнете температура, която не спада, много лесно получавате синини или кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Рак

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи адалимумаб или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма продължителност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом и левкемия (видове рак, които засягат кръвните клетки и костния мозък). Ако прилагате Hyrimoz, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарството азатиоприн или меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или меркаптопурин заедно с Hyrimoz.
- Наблюдавани са много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи адалимумаб. Ако по време на или след лечението се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите белези или зони на поражения променят своя външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест, лекувани с друг блокер на TNF-α, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF-α блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Hyrimoz 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

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Hyrimoz.

Други лекарства и Hyrimoz

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Hyrimoz може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), кортикостероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Hyrimoz не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозна инфекция. Комбинацията от адалимумаб, както и други антагонисти на TNF-α и анакинра или абатацепт не се препоръчва на базата на възможно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите да ги използвате в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Hyrimoz.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hyrimoz трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Hyrimoz може да се използва по време на кърмене.
- Ако сте получавали Hyrimoz по време на бременността си, Вашето бебе има по-голям риск да развие инфекция.
- Важно е да уведомите лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти относно това, че сте си прилагали Hyrimoz по време на бременността, преди бебето да е ваксинирано (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

Hyrimoz повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Hyrimoz може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Hyrimoz съдържа натрий

Това лекарство съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 0,8 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Hyrimoz

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Hyrimoz за всяко от одобрените показания са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Hyrimoz с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	40 mg през седмица като единична доза	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Hyrimoz. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Hyrimoz може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате матотрексат по време на лечението с Hyrimoz, Вашият лекар може да реши да прилагате 40 mg Hyrimoz всяка седмица или 80 mg през седмица.

Псориазис с плаки		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица след началната доза.	Трябва да продължите да инжектирате Hyrimoz толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (една инжекция 80 mg) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с дозировка от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши от 12- до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Начална доза от 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица по-късно.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Деца, юноши и възрастни с тегло 40 kg или повече	Начална доза от 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно. Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или еедна инжекция 80 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (една инжекция 80 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Болест на Крон при деца		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Деца и юноши от 6- до 17-годишна възраст с тегло, по-малко от 40 kg	Начална доза от 40 mg, последвана от доза от 20 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно. Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от доза 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 детето Ви може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (една инжекция 80 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца и юноши на възраст, при навършени 6 години с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (една инжекция по 840 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Пациентите, които навършат 18 години, докато приемат 80 mg през седмица, трябва да продължат тяхната предписана доза.
Деца и юноши, при навършени 6 години с тегло под 40 kg	Първоначална доза 80 mg (една инжекция 80 mg), последвани от 40 mg (една инжекция 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Пациентите, които навършат 18 години, докато приемат 40 mg през седмица, трябва да продължат тяхната предписана доза.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица след началната доза.	При неинфекциозен увеит приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Hyrimoz. Hyrimoz може да се дава и самостоятелно. Трябва да продължите да инжектирате Hyrimoz толкова дълго, колкото Ви е казал Вашия лекар.
Деца и юноши, при навършени 2 години с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може също да предпише начална доза от 80 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Hyrimoz да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши, при навършени 2 години с тегло, по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може също да предпише начална доза от 40 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Hyrimoz да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Hyrimoz се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания за инжектиране на Hyrimoz са представени в точка **7 „Указания за употреба**”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hyrimoz

Ако по невнимание сте инжектирали Hyrimoz по-често, отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар или фармацевт и обяснете, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Hyrimoz

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Hyrimoz веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали инжекция.

Ако сте спрели употребата на Hyrimoz

Решението да спрете да използвате Hyrimoz трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции може да се появят до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Hyrimoz.

Потърсете спешно медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:

- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при физическа активност или при лягане или отоци по краката;

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите някои от следните признаци:

- признаци и симптоми на инфекция като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора или кашлица;
- оплаквания от неврологични проблеми, като: мравучкане, изтръпване, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- признаци за рак на кожата, като: подутина или открита незарастваща рана;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като повишена температура, която не спада, поява на синини, кървене, бледност.

Представените по-долу нежелани реакции са били наблюдавани с адалимумаб.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;

- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- безсъние;
- сетивни нарушения като мравучкане, боцкане, изтръпване;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервнокоренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (световъртеж);
- ускорено сърцебиене;
- високо кръвно налягане;
- зачервяване;
- хематом (кръвонасядане – твърда подутина от съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- синдром на Сьогрен (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток (събиране на течност в тялото, която причинява подуване на засегнатите тъкани);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- необичайни инфекции (включително туберкулоза и други инфекции), възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания;
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;

- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак, включително рак засягащ лимфната система (лимфом) и меланом (вид рак на кожата);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като заболяване, наричано саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене);
- невропатия (увреждане на нерви);
- мозъчен удар;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- усещане за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артеря, възпаление и сърек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробна емболия (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (неестествено задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето (подуване);
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- затлъстяване на черния дроб (отлагане на мазнини в чернодробните клетки);
- нощно изпотяване;
- белези;
- неестествен разпад на мускулите;
- системен лупус еритематодес (нарушение на имунната система, включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- чести събуждания;
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре – заболяване, което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране на изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (сраствания в белите дробове);
- перфорация на червата (пробив в чревната стена);
- хепатит (възпаление на черния дроб);
- повторно активиране на инфекцияс хепатит B;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (животозастрашаващо заболяване с грипоподобни симптоми и обрив с мехури);
- оток (подуване) на лицето, свързан с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);

- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често водещо до смърт)
- Merkel-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (проявява се като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (при повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани реакции, наблюдавани с адалимумаб може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на изследвания на кръвта:
Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- нисъкброй на белите кръвни клетки;
- нисъкброй на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- висок брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- отклонения в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин в кръвта (чернодробен показател)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Hyrimoz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Hyrimoz може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период от 42 дни – трябва да сте сигурни, че продуктът е защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка трябва да се използва в рамките на 42 **дни или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника. Трябва да запишете датата, когато Вашата предварително напълнена спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hyrimoz

- Активно вещество: адалимумаб. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 80 mg адалимумаб в 0,8 ml разтвор.
- Други съставки: адипинова киселина, манитол (E 421), полисорбат 80 (E 433), хлороводородна киселина (E 507), натриев хидроксид (E 524) и вода за инжекции (вижте точка 2 „Hyrimoz съдържа натрий“).

Как изглежда Hyrimoz и какво съдържа опаковката

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка се предлага като 0,8 ml бистър до леко опалесциращ, безцветен или бледожълтеникав разтвор.

Hyrimoz се доставя в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, е направена от стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана 29G, с място за хващане, гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер) и пластмасово буталото, съдържаща 0,8 ml разтвор.

Картонените кутии съдържат 1 и 2 предварително напълнени спринцовки Hyrimoz.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.
Hyrimoz може да се предлага и като предварително напълнена спринцовка.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Производител

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

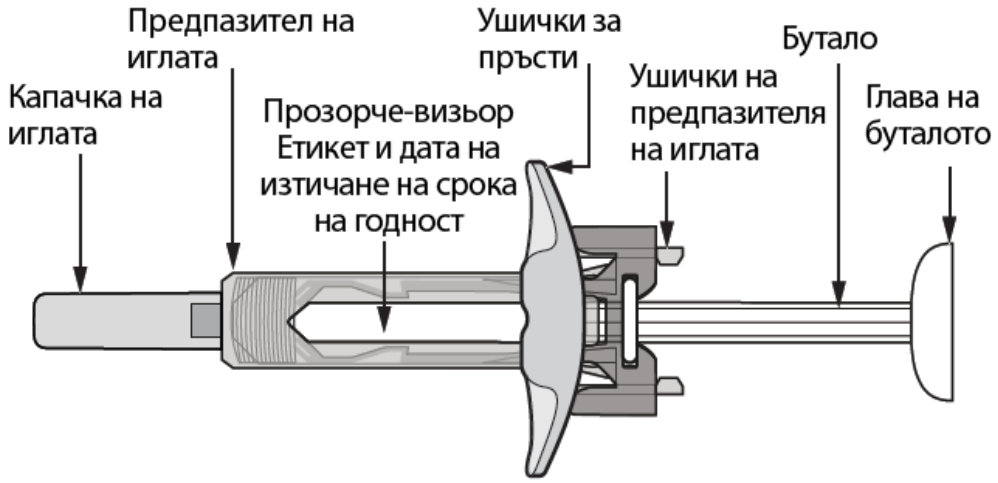
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu.

7. Указания за употреба

За да се избегне евентуална инфекция и за да се гарантира, че ще използвате правилно лекарството, важно е да спазвате следните указания.

Трябва да сте сигурни, че сте прочели, разбрали и спазвате тези указания за употреба, преди да инжектирате Hyrimoz. Вашият медицински специалист ще Ви покаже как да подготвите и да инжектирате Hyrimoz правилно, като използвате предварително напълнена спринцовка с единична доза, преди да я използвате за пръв път. Ако имате въпроси, говорете с Вашия медицински специалист.

Вашата предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба Hyrimoz с предпазител на иглата и допълнително място за хващане



Фигура А: Предварително напълнена спринцовка Hyrimoz с предпазител на иглата и допълнително място за хващане

Много важно е Вие да:
• **не използвате** предварително напълнената спринцовка, ако запечатването на блистера е с нарушена цялост, тъй като употребата може да не е безопасна; • **не** отваряйте вътрешната опаковка, докато не сте готови да използвате предварително напълнената спринцовка Hyrimoz; • **не оставяте никога** предварително напълнената спринцовка без наблюдение, където други хора може да имат достъп; • знаете, че ако изпуснете спринцовката си, **не трябва да я използвате,** ако изглежда повредена, или ако сте я изпуснали със свалена капачка на иглата; • **не сваляте** капачката на иглата до момента на поставяне на инжекцията; • **инжектирате** Hyrimoz 15–30 минути след изваждането от хладилника за намаляване на дискомфорта при инжектиране; • изхвърляте използваната предварително напълнена спринцовка веднага след употреба. **Не използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.** Вижте „**4. Изхвърляне на използвани предварително напълнени спринцовки“** в края на указанията за употреба.

Как да съхранявате предварително напълнената спринцовка с единична доза Hyrimoz?
• Съхранявайте външната картонена кутия с предварително напълнени спринцовки в хладилник (от 2°C до 8°C). • Когато Ви е необходима (например, ако ще пътувате), Hyrimoz може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период 42 дни – уверете се, че е предпазена от светлина. След изваждане от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка трябва **да се използва в срок до 42 дни или да се изхвърли**, дори и по-късно да е била върната обратно в хладилника. Трябва да си запишете датата, на която Вашата предварително напълнена спринцовка е извадена за пръв път от хладилника, както и датата, след която трябва да се изхвърли. • За да предпазите от светлина предварително напълнените спринцовки, съхранявайте ги в оригиналната картонена кутия до момента, в който сте готови да ги използвате. • Не съхранявайте предварително напълнените спринцовки при екстремна топлина или студ. • Не замразявайте предварително напълнените спринцовки. **Съхранявайте Hyrimoz и всички лекарства на място, недостъпно за деца.**

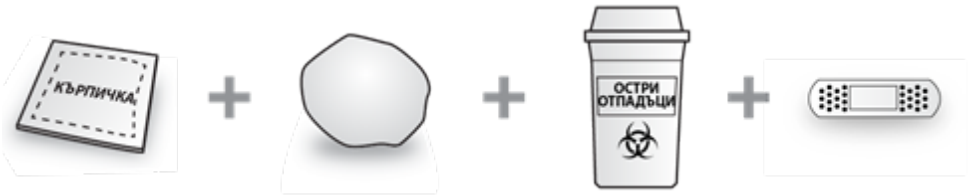
Какво Ви е необходимо за Вашата инжекция?

Поставете следните консумативи на чиста и гладка повърхност.
В картонената Ви кутия с предварително напълнената спринцовка са включени:

- Hyrimoz предварително напълнена спринцовка (вижте ***Фигура A***). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 80 mg/0,8 ml адалимумаб.

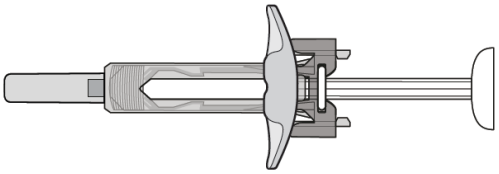
В картонената кутия предварително напълнената спринцовка Hyrimoz не са включени (вижте ***Фигура B***):

- кърпичка, напоена със спирт
- памучен тампон или марля
- контейнер за остри отпадъци; вижте „4. Изхвърляне на използвани спринцовки“ в края на указанията за употреба.“
- лепенка



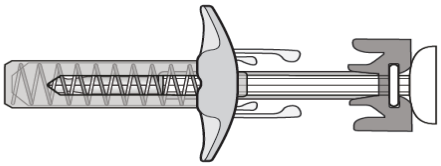
Фигура B: консумативи, които **не** са включени в кутията

Преди Вашата инжекция



Фигура C*:* предпазителят на иглата не е активиран – предварително напълнената спринцовка с единична доза е готова за употреба

- В тази конфигурация предпазителят на иглата **не е активиран**.
- Спринцовката е готова за употреба (вижте ***Фигура C***).



Фигура D*:* предпазителят на иглата е активиран – не използвайте

- В тази конфигурация предпазителя на иглата на предварително напълнената спринцовка е **активиран.**
- **Не използвайте** спринцовката (вижте ***Фигура D***).

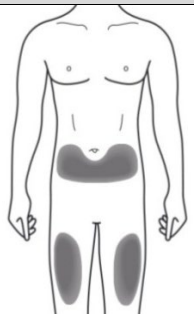
Подготовка на предварително напълнената спринцовка

- С цел намаляване на дискомфорта при инжектиране вземете опаковката, която съдържа спринцовката, и я извадете от хладилника, като я оставите **неотворена** на работната си повърхност за около 15 до 30 минути, за да достигне стайна температура.
- Извадете предварително напълнената спринцовка от блистера.
- Погледнете през прозорчето-визьор. Разтворът трябва да бъде безцветен или бледожълтеникав, а също и бистър до леко опалесциращ. Не го използвайте, ако видите, че има твърди частици и/или промяна на цвета. Ако имате някакви опасения относно вида на разтвора, свържете се в Вашия фармацевт за съдействие.
- **Не използвайте** предварително напълнената спринцовка, ако е счупена или ако предпазителят на иглата е активиран. Върнете предварително напълнената спринцовка и опаковката, в която сте я получили, в аптеката.
- Погледнете датата на изтичане на срока на годност (EXP) на Вашата предварително напълнена спринцовка. Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл.

Свържете се с Вашия фармацевт, ако спринцовката не издържи някои от описаните по-горе проверки.

1. Избор на място за инжектиране:

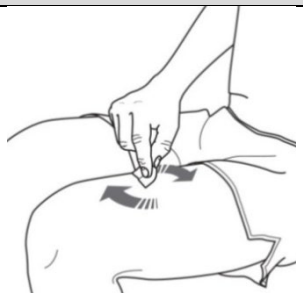
- Препоръчаното място на инжектиране е предната част на бедрото. Може да използвате долната част на корема, но не и зоната на 5 cm около пъпа (вижте ***Фигура E***).
- Винаги избирайте различно място, когато си поставяте инжекция.
- **Не** инжектирайте в зони, където кожата е болезнена, със синини, зачервена, с люспи или е твърда. Избягвайте зони с белези или стрии. Ако имате псориазис, НЕ трябва да инжектирате директно в зоните с псориазисни плаки.



Фигура E: Избор на място за инжектиране

2. Почистване на мястото на инжектиране:

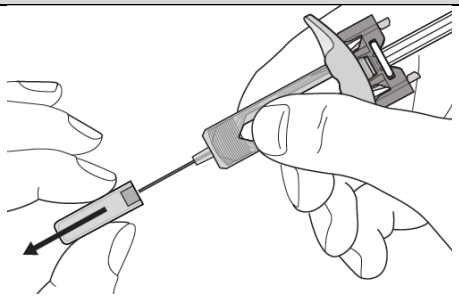
- Измийте грижливо ръцете си със сапун и вода.
- С кръгови движения почистете мястото за инжектиране с кърпичка, напоена със спирт. Оставете го да изсъхне, преди да инжектирате (вижте ***Фигура F***).
- **Не** докосвайте почистената зона преди инжекцията.



Фигура F: Почистете мястото за инжектиране

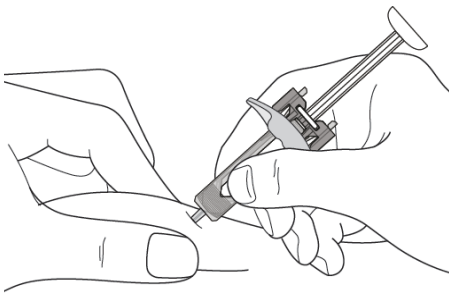
3. Поставяне на инжекцията:

- Внимателно издърпайте капачката на иглата без да я огъвате, за да я свалите от предварително напълнената спринцовка (вижте ***Фигура G***).
- Изхвърлете капачката на иглата.
- Възможно е да забележите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.



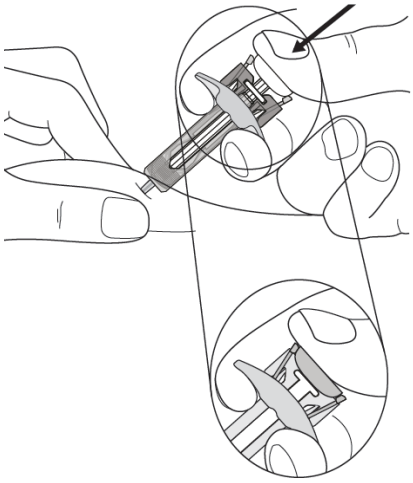
Фигура G: Свалете капачката на иглата

- Внимателно захванете кожна гънка на мястото на инжектиране (вижте ***Фигура H***).
- Въведете иглата в кожата си, както е показано.
- Натиснете иглата докрай, за да се гарантира, че лекарството ще бъде цялостно въведено
- Използвайте спринцовката в рамките на 5 минути след отстраняване на капачката.



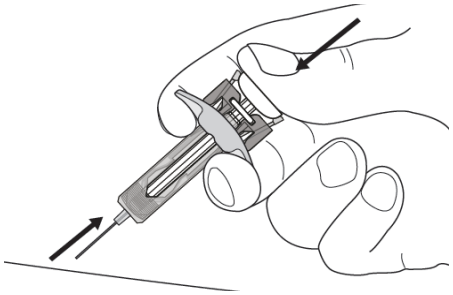
Фигура H: Въведете иглата

- Задръжте предварително напълнената спринцовка, както е показано (вижте ***Фигура I***).
- Бавно натиснете буталото докрай, така, че главата на буталото да бъде изцяло между мястото за хващане на предпазителя на иглата.
- Дръжте буталото натиснато докрай, като едновременно с това държите и спринцовката неподвижно на мястото й за 5 секунди.



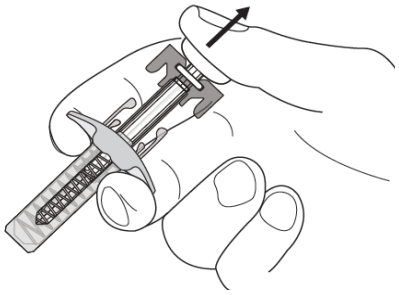
Фигура I: Задръжте спринцовката

- **Като държите буталото натиснато докрай,** внимателно извадете иглата от мястото на инжектиране, без да огъвате, и отпуснете кожата (вижте ***Фигура J)***.



Фигура J: Извадете иглата, без да огъвате

- Бавно отпуснете буталото, за да може предпазителят на иглата автоматично да покрие оголената игла (вижте ***Фигура К***).
- Възможно е да има малко кръв на мястото на инжектиране. Може да притиснете памучен тампон или марля към мястото на инжектиране и да задържите 10 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако има нужда.



Фигура К: Бавно отпуснете буталото

4. Изхвърляне на използваните спринцовки:

- Изхвърлете използваната спринцовка в контейнера за остри отпадъци ((добре затварящ се, устойчив на пробиване съд, вижте *Фигура L*). Както за Вашите безопасност и здраве, така и за тези на другите хора, иглите и използваните спринцовки не трябва никога да се използват повторно.
- Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Фигура L: изхвърлете използваната спринцовка

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, които са запознати с Hyrimoz.

Листовка: информация за пациента

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също напомняща карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознати, преди да започнете да прилагате Hyrimoz и по време на лечението с Hyrimoz. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си по време на лечението и 4 месеца след последната инжекция Hyrimoz, поставена на Вас (на Вашето дете).
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Hyrimoz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Hyrimoz
3. Как да използвате Hyrimoz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Hyrimoz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Hyrimoz и за какво се използва

Hyrimoz съдържа активното вещество адалимумаб, лекарство, което действа на имунната (защитната) система на организма.

Hyrimoz е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:

- ревматоиден артрит
- псориазис с плаки
- гноен хидраденит
- болест на Крон
- улцерозен колит
- неинфекциозен увеит

Активното вещество в Hyrimoz, адалимумаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени в организма.

Специфичната мишена на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNFα), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNFα, Hyrimoz блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Hyrimoz се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре при Вас, ще Ви бъде предписан Hyrimoz за лечение на ревматоидния артрит.

Hyrimoz се използва и за лечение на тежко изразен, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Hyrimoz може да забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическата активност.

Обикновено, Hyrimoz се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Hyrimoz може да се прилага самостоятелно.

Псориазис с плаки

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.

Hyrimoz се използва за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни.

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е продължително и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (цирeи), 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.

Hyrimoz се използва за лечение на
- умерен до тежък гноен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гноен хидраденит при юноши на възраст от 12 до 17 години.

Hyrimoz може да намали броя на Вашите възли и абсцеси и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде предписан Hyrimoz.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Hyrimoz се използва за лечение на
- умерена до тежка болестта на Крон при възрастни и
- умерена до тежка болест на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде прилаган Hyrimoz за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит при възрастни и деца

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Hyrimoz се използва за лечение на
- умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Ако имате улцерозен колит, първо може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако те не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде предписан Hyrimoz.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Възпалението води до намаляване на зрението и/или наличие на мътнини в окото (черни точици или тънки линии, които се движат в зрителното поле). Hyrimoz действа чрез намаляване на това възпаление.

Hyrimoz се използва за лечение на
- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца, навършили 2 години с хроничен неинфекциозенувеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Hyrimoz.

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Hyrimoz

Не използвайте Hyrimoz

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (отравяне на кръвта), или други опортюнистични инфекции (обичайни инфекции, свързани с отслабване на имунната система) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, отпадналост, проблеми със зъбите (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Hyrimoz.

Алергична реакция

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Hyrimoz 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 Hyrimoz. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- По време на лечението с Hyrimoz можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функцията на белите Ви дробове е нарушена. Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други необичайни причинители на инфекции и сепсис (отравяне на кръвта).
- В редки случаи, тези инфекции може да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно спиране на употребата на Hyrimoz.

Туберкулоза (ТБ)

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Hyrimoz. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящ скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата напомняща карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Пътуване/повтарящи се инфекции

- Кажете на Вашия лекар, ако сте живели или пътувате в райони, където много често се срещат инфекции от гъбички като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Кажете на Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Вирус на хепатит В

- Говорете с Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV. Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). Адалимумаб може повторно да активира инфекцията от HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на инфекцията с HBV може да бъде животозастрашаващо.

Възраст над 65 години

- Ако сте навършили 65 години, може да сте по-податлив към инфекции докато прилагате Hyrimoz. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с Hyrimoz. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, липса на енергия, проблеми със зъбите.

Операция или проблеми със зъбите

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, кажете на Вашия лекар, че прилагате Hyrimoz. Вашият лекар може да препоръча временно да спре употребата на Hyrimoz.

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 Hyrimoz. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се прилагат по време на лечението с Hyrimoz, за да не предизвикат случайно инфекция. Посъветвайте се с Вашия лекар преди приложението на каквито и да било ваксини. Препоръчва се, ако има възможност децата да приключат с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар за тяхната възраст, преди започване на лечението с Hyrimoz. Ако сте приемали Hyrimoz, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарят и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Hyrimoz по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате тежко сърдечно заболяване. Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Hyrimoz, състоянието Ви във връзка със сърдечната недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Висока температура, кръвонасядания (синини), кръвотечение или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които се борят с инфекциите или да помагат за спирането на кървенето. Ако вдигнете температура, която не спада, много лесно получавате синини или кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Рак

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи адалимумаб или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма продължителност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом и левкемия (видове рак, които засягат кръвните клетки и костния мозък). Ако прилагате Hyrimoz, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарството азатиоприн или меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или меркаптопурин заедно с Hyrimoz.

- Наблюдавани са много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи адалимумаб. Ако по време на или след лечението се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите белези или зони на поражения променят своя външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест, лекувани с друг блокер на TNF-α, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF-α блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Hyrimoz 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

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Hyrimoz.

Други лекарства и Hyrimoz

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Hyrimoz може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), кортикостероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Hyrimoz не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозна инфекция. Комбинацията от адалимумаб, както и други антагонисти на TNF-α и анакинра или абатацепт не се препоръчва на базата на възможно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции и други потенциални фармакологични взаимодействия. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите да ги използвате в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Hyrimoz.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Hyrimoz трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Hyrimoz може да се използва по време на кърмене.
- Ако сте получавали Hyrimoz по време на бременността си, Вашето бебе има по-голям риск да развие инфекция.
- Важно е да уведомите лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти относно това, че сте си прилагали Hyrimoz по време на бременността, преди бебето да е ваксинирано (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

Hyrimoz повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Hyrimoz може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Hyrimoz съдържа натрий

Това лекарство съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,8 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Hyrimoz

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Hyrimoz за всяко от одобрените показания са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Hyrimoz с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	40 mg през седмица като единична доза	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Hyrimoz. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Hyrimoz може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате матотрексат по време на лечението с Hyrimoz, Вашият лекар може да реши да прилагате 40 mg Hyrimoz всяка седмица или 80 mg през седмица.

Псориазис с плаки		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица след началната доза.	Трябва да продължите да инжектирате Hyrimoz толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (една инжекция 80 mg) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с дозировка от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши от 12- до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Начална доза от 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица по-късно.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Деца, юноши и възрастни с тегло 40 kg или повече	Начална доза от 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно. Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или еедна инжекция 80 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (една инжекция 80 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Болест на Крон при деца		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Деца и юноши от 6- до 17-годишна възраст с тегло, по-малко от 40 kg	Начална доза от 40 mg, последвана от доза от 20 mg през седмица, като се започне две седмици по-късно. Ако е необходим по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза от 80 mg (една инжекция 80 mg в един ден), последвана от доза 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 детето Ви може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg на ден в два последователни дни), последвана от доза от 80 mg (една инжекция 80 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозировката до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца и юноши, при навършени 6 години с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (една инжекция 80 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Пациентите, които навършат 18 години, докато приемат 80 mg през седмица, трябва да продължат тяхната предписана доза.
Деца и юноши, при навършени 6 години с тегло под 40 kg	Първоначална доза 80 mg (една инжекция 80 mg), последвани от 40 mg (една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Пациентите, които навършат 18 години, докато приемат 40 mg през седмица, трябва да продължат тяхната предписана доза.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Какво количество и колко често да се прилага?**	**Бележки**
Възрастни	Начална доза от 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от доза от 40 mg през седмица, като се започне една седмица след началната доза.	При неинфекциозен увеит приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Hyrimoz. Hyrimoz може да се дава и самостоятелно. Трябва да продължите да инжектирате Hyrimoz толкова дълго, колкото Ви е казал Вашия лекар.
Деца и юноши, при навършени 2 години с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може също да предпише начална доза от 80 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Hyrimoz да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши, при навършени 2 години с тегло, по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може също да предпише начална доза от 40 mg, която може да се приложи една седмица преди започването на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Hyrimoz да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Hyrimoz се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания за инжектиране на Hyrimoz са представени в точка **7 „Указания за употреба**”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Hyrimoz

Ако по невнимание сте инжектирали Hyrimoz по-често, отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар или фармацевт и обяснете, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Hyrimoz

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Hyrimoz веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали инжекция.

Ако сте спрели употребата на Hyrimoz

Решението да спрете да използвате Hyrimoz трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции може да се появят до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Hyrimoz.

Потърсете спешно медицинска помощ, ако забележите някои от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:

- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при физическа активност или при лягане или отоци по краката;

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите някои от следните признаци:

- признаци и симптоми на инфекция като треска, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора или кашлица;
- оплаквания от неврологични проблеми, като: мравучкане, изтръпване, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- признаци за рак на кожата, като: подутина или открита незарастваща рана;
- признаци и симптоми, предполагащи кръвни нарушения, като повишена температура, която не спада, поява на синини, кървене, бледност.

Представените по-долу нежелани реакции са били наблюдавани с адалимумаб.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;

- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- безсъние;
- сетивни нарушения като мравучкане, боцкане, изтръпване;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервнокоренче (включително болка в долната част на гърба и болка в крака);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (световъртеж);
- ускорено сърцебиене;
- високо кръвно налягане;
- зачервяване;
- хематом (кръвонасядане – твърда подутина от съсирена кръв);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, киселини);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- синдром на Сьогрен (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток (събиране на течност в тялото, която причинява подуване на засегнатите тъкани);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване на рани.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- необичайни инфекции (включително туберкулоза и други инфекции), възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания;
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)

- рак, включително рак засягащ лимфната система (лимфом) и меланом (вид рак на кожата);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често като заболяване, наричано саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене);
- невропатия (увреждане на нерви);
- мозъчен удар;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- усещане за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артеря, възпаление и сърек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробна емболия (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (неестествено задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето (подуване);
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- затлъстяване на черния дроб (отлагане на мазнини в чернодробните клетки);
- нощно изпотяване;
- белези;
- неестествен разпад на мускулите;
- системен лупус еритематодес (нарушение на имунната система, включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- чести събуждания;
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре – заболяване, което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране на изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (сраствания в белите дробове);
- перфорация на червата (пробив в чревната стена);
- хепатит (възпаление на черния дроб);
- повторно активиране на инфекцияс хепатит B;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (животозастрашаващо заболяване с грипоподобни симптоми и обрив с мехури);
- оток (подуване) на лицето, свързан с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често водещо до смърт)
- Merkel-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (проявява се като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (при повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани реакции, наблюдавани с адалимумаб може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на изследвания на кръвта:
Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- нисъкброй на белите кръвни клетки;
- нисъкброй на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- висок брой на белите кръвни клетки;
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- отклонения в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин в кръвта (чернодробен показател)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Hyrimoz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Hyrimoz може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период от 42 дни – трябва да сте сигурни, че продуктът е защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка трябва да се използва в рамките на 42 **дни или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника. Трябва да запишете датата, когато Вашата предварително напълнена спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hyrimoz

- Активно вещество: адалимумаб. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 80 mg адалимумаб в 0,8 ml разтвор.

Други съставки: адипинова киселина, манитол (E 421), полисорбат 80 (E 433), хлороводородна киселина (E 507), натриев хидроксид (E 524) и вода за инжекции (вижте точка 2 „Hyrimoz съдържа натрий“).

- .

Как изглежда Hyrimoz и какво съдържа опаковката

Hyrimoz 80 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка се предлага като 0,8 ml бистър до леко опалесциращ, безцветен или бледожълтеникав разтвор.

Hyrimoz се доставя в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, монтирана в триъгълна писалка с прозрачно прозорче и етикет. Спринцовката в писалката е направена от стъкло тип I, с игла от неръждаема стомана 29G, вътрешна гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер), съдържаща 0,8 ml разтвор.

Картонените кутии съдържат 1, 2 и 3 предварително напълнени писалки Hyrimoz.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.
Hyrimoz може да се предлага и като предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Производител

Sandoz GmbH Schaftenau
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +356 99644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

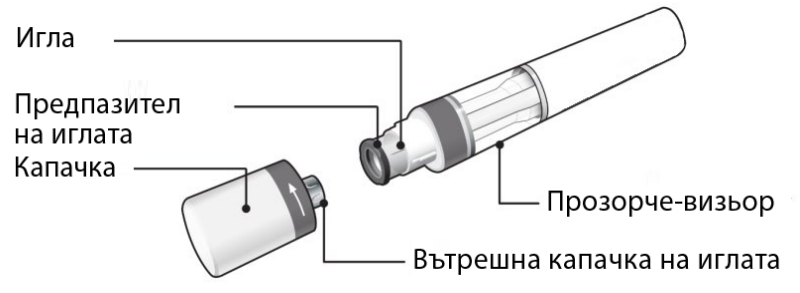
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu.

7. Указания за употреба

За да се избегне евентуална инфекция и за да се гарантира, че ще използвате правилно Hyrimoz, важно е да спазвате следните указания.

Трябва да сте сигурни, че сте прочели, разбрали и спазвате тези указания за употреба, преди да инжектирате Hyrimoz. Вашият медицински специалист ще Ви покаже как да подготвите и да инжектирате Hyrimoz правилно, като използвате предварително напълнената писалка с единична доза Hyrimoz, преди да я използвате за пръв път. Ако имате въпроси, говорете с Вашия медицински специалист.

Вашата Hyrimoz предварително напълнена писалка за еднократна употреба



Фигура А: Части на писалката Hyrimoz

На ***Фигура А*** писалката е показана със свалена капачка. **Не сваляйте** капачката, докато не сте готови да инжектирате.

Много важно е Вие да:

- **не използвате** писалката, ако запечатването на външната кутия е с нарушена цялост, тъй като употребата може да не е безопасна за Вас;
- съхранявайте писалката в запечатаната външна опаковка, докато станете готови да я използвате.
- **не оставяте никога** писалката без наблюдение, където други хора може да имат достъп;
- **не използвате** Вашата писалка**,** ако сте я изпуснали, изглежда повредена, или ако сте я изпуснали със свалена капачка;
- **инжектирате** Hyrimoz 15–30 минути след изваждането от хладилника за намаляване на дискомфорта при инжектиране;
- изхвърляте използваната писалка веднага след употреба. **Не използвайте повторно писалката.** Вижте **„8. Изхвърляне на използвани писалки“** в края на указанията за употреба.

Как да съхранявате Вашата писалка?

- Съхранявайте външната картонената кутия с писалки в хладилник (от 2°C до 8°C).
- Когато Ви е необходима (например, ако ще пътувате), Hyrimoz може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период 42 дни – уверете се, че е предпазена от светлина. След изваждане от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена писалка трябва **да се използва в срок до 42 дни или да се изхвърли**, дори и по-късно да е била върната обратно в хладилника. Трябва да си запишете датата, на която Вашата предварително напълнена писалка е извадена за пръв път от хладилника, както и датата, след която трябва да се изхвърли.
- За да предпазите от светлина писалките, съхранявайте ги в оригиналната картонена кутия до момента, в който сте готови да ги използвате.
- Не съхранявайте писалките при екстремна топлина или студ.
- Не замразявайте писалките.

Съхранявайте Hyrimoz и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

Какво Ви е необходимо за Вашата инжекция?

Поставете следните консумативи на чиста и гладка повърхност.
В картонената Ви кутия са включени:

- Hyrimoz предварително напълнена/и писалка/и (вижте ***Фигура А***). Всяка писалка съдържа 80 mg/0,8 ml адалимумаб.

В картонената кутия нс Вашата писалка/и не са включени: (вж. **Фигура *В***):

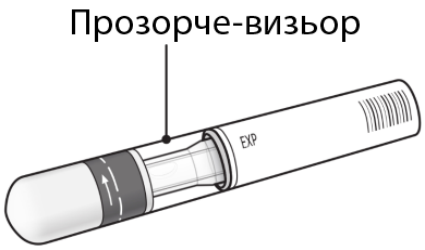
- кърпичка, напоена със спирт
- памучен тампон или марля
- контейнер за остри отпадъци. Вижте **„8. Изхвърляне на използвана писалка“** в края на указанията за употреба.
- лепенка

Фигура В: консумативи, които не са включени в кутията

Преди Вашата инжекция

Подготовка на писалката

- С цел намаляване на дискомфорта при инжектиране извадете Вашата писалка от хладилника около 15 до 30 минути преди инжектиране на Hyrimoz, за да достигне стайна температура.
- Погледнете през прозорчето-визьор. Разтворът трябва да бъде безцветен или бледожълтеникав, а също и бистър до леко опалесциращ. **Не го използвайте**, ако видите, че има твърди частици и/или промяна на цвета. Може да забележите малки въздушни мехурчета, което е нормално. Ако имате някакви опасения относно вида на разтвора, свържете се в Вашия фармацевт за съдействие.
- Погледнете датата на изтичане на срока на годност (EXP) на Вашата писалка (вижте ***Фигура C)***. Не използвайте писалката, ако срокът на годност е изтекъл.
- Не използвайте, ако защитната лепенка е с нарушена цялост.

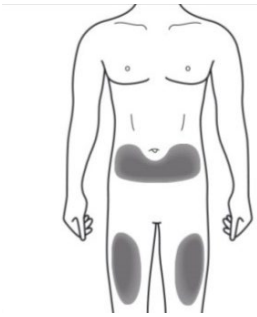


Фигура C: Проверки за безопасност преди инжектиране

Свържете се с Вашия фармацевт, ако писалката не издържи на някои от описаните по-горе проверки.

1. Избор на място за инжектиране:

- Предпочитаното място на инжектиране е предната повърхност на бедрото Ви. Може да използвате и долната част на корема, но не и зоната на 5 cm около пъпа (вижте ***Фигура D***).
- Всеки път избирайте различно място за инжектиране.
- Не инжектирайте в зони, в които кожата е болезнена и чувствителна, с кръвонасядания, зачервена, с люспи или е твърда. Избягвайте зони с белези или стрии. Ако имате псориазис, **НЕ** трябва да инжектирате пряко в зони с псориазисни плаки.



Фигура D: избор на място за инжектиране

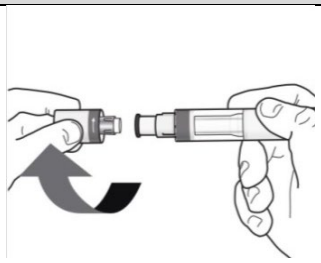
2. Почистване на мястото на инжектиране:

- Измийте грижливо ръцете си със сапун и вода.
- С кръгови движения почистете мястото за инжектиране с кърпичка, напоена със спирт. Оставете го да изсъхне, преди да инжектирате (вижте ***Фигура E***).
- **Не** докосвайте отново почистеното място преди инжекцията.

Фигура E*:* почистете мястото на инжектиране

3. Сваляне на капачката на писалката:

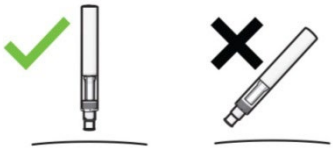
- Свалете капачката само след като сте готови да използвате писалката.
- Отвийте капачката по посока на стрелките (вижте ***Фигура F***).
- След като сте я махнали, изхвърлете капачката. В никакъв случай **не** опитвайте отново да поставите капачката.
- Използвайте писалката в рамките на 5 минути след сваляне на капачката.
- Възможно е да забележите капка течност на върха на иглата. Това е нормално.



Фигура F: свалете капачката

4. Как да държите писалката:

- Дръжте Вашата писалка под ъгъл 90 градуса към почистеното място за инжектиране (вижте ***Фигура G***).



Правилно **Неправилно**

Фигура G: дръжте писалката

Вашата инжекция

Преди да инжектирате трябва да прочетете това

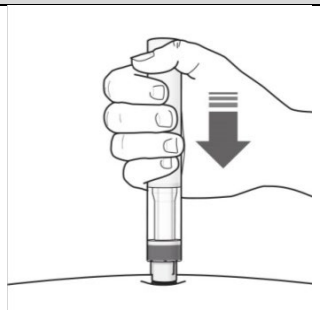
По време на инжектирането ще чуете две **силни изщраквания**:

- **Първото изщракване** показва, че инжекцията е **започнала**.
- След няколко секунди, **второто изщракване** ще покаже, че **инжекцията** е почти завършена.

Трябва да продължите здраво да държите писалката плътно притисната към кожата, докато не видите **зеления индикатор,** който ще изпълни прозорчето визьор и **ще спре** да се движи.

5. Започване на Вашата инжекция:

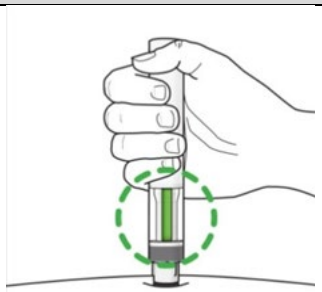
- Притиснете плътно Вашата писалка към кожата си, за да започне инжектирането (вижте ***Фигура H***).
- **Първото щракване** показва, че инжекцията е започнала.
- **Продължавайте да държите** писалката и плътно притисната към кожата си.
- **Зеленият индикатор** показва напредването на инжекцията.



Фигура H: започнете Вашата инжекция

6. Завършване на Вашата инжекция:

- Изчакайте да чуете **второто щракване**. То показва, че инжекцията е **почти** завършена.
- Проверете дали **зеленият индикатор** изпълва прозорчето-визьор и дали е спрял да се движи (вижте ***Фигура I***).
- Сега може да отстраните писалката.



Фигура I: Завършете Вашата инжекция

След инжекцията

7. Проверете, дали зеленият индикатор изпълва прозорчето-визьор (вижте Фигура J)**:**

- Това означава, че лекарството е доставено. Ако не се вижда зеленият индикатор, свържете се с Вашия лекар.
- Възможно е да има малко кръв на мястото на инжектиране. Може да притиснете памучен тампон или марля към мястото на инжектиране и да задържите 10 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране. Може да покриете мястото на инжектиране с малка лепенка, ако има нужда.

Фигура J: проверете зеления индикатор

8.	**Изхвърляне на използваните писалки:**

- Изхвърлете използваната писалка в контейнера за остри отпадъци (добре затварящ се, устойчив на пробождане съд, вижте ***Фигура К***). Както за Вашатаите безопасност и здраве така и за тези на другите хора, писалката не трябва да се използва повторно.
- Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

***Фигура К*:** изхвърлете използваната писалка

Ако имате някакви въпроси, моля, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, които са запознати с Hyrimoz.