

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

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

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

Помощни вещества с известно действие:

Всеки 1 ml съдържа 1 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър и безцветен инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Libmyris в комбинация с метотрексат е показан за:

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

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

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

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Libmyris в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години, при които отговорът към

един или повече от DMARD е бил недостатъчен. Libmyris 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

Libmyris 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)

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

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

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

Псориатичен артрит

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

Псориазис

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

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

Гноен хидраденит (ГХ)

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

Болест на Crohn

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Улцерозен колит

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Увеит

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

След подходящо обучение за техниката на инжектиране пациентите могат да се самоинжектират с Libmyris, ако техният лекар прецени, че това е подходящо и при необходимост чрез медицинско проследяване.

По време на лечение с Libmyris трябва да се оптимизират други съпътстващи терапии (напр. кортикостероиди и/или имуномодулаторни агенти).

Libmyris се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка, 40 mg предварително напълнена писалка, 80 mg предварително напълнена спринцовка и 80 mg предварително напълнена писалка. По този начин не е възможно да се прилага Libmyris на пациенти, които се нуждаят от доза, по-малка от 40 mg. Ако се изисква промяна на дозата, трябва да се използват други продукти с адалимумаб, предлагащи такава опция.

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

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

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

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

Прекъсване на приема на дозата

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

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

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

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

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

Псориазис

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

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

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

Гноен хидраденит (ГХ)

Препоръчителната схема на прилагане на дозата Libmyris за възрастни пациенти с ГХ се състои от начална доза 160 mg на ден 1 (прилагани като четири инжекции по 40 mg в един ден или като две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвани от 80 mg две седмици по-късно на ден 15 (прилагани като две инжекции по 40 mg в един ден). Две седмици по-късно (ден 29) се продължава с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица (давани като две инжекции по 40 mg в един ден). Приложението на антибиотици може да бъде

продължено по време на лечението с Libmyris, ако е необходимо. Препоръчва се пациентът да прави локално промиване с антисептик на лезиите от ГХ ежедневно по време на лечението с Libmyris.

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

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

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

Болест на Crohn

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

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

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

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

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

Улцерозен колит

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

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

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

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

Увеит

Препоръчителната доза Libmyris при възрастни пациенти с увеит се състои от начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Опитът при започване на лечение само с адалимумаб е ограничен. Лечението с Libmyris може

да се започне в комбинация с кортикостероиди и/или с други небиологични имуномодулиращи средства. Съпътстващите кортикостероиди могат да бъдат постепенно намалявани в съответствие с клиничната практика, като се започне две седмици след започване на лечение с Libmyris.

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

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Libmyris се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка, 40 mg предварително напълнена писалка, 80 mg предварително напълнена спринцовка и 80 mg предварително напълнена писалка. По този начин не е възможно да се прилага Libmyris на пациенти, които се нуждаят от доза, по-малка от 40 mg. Ако се изисква промяна на дозата, трябва да се използват други продукти с адалимумаб, предлагащи такава опция.

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2 години

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

Таблица 1: Доза Libmyris за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

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

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

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

Артрит, свързан с ентезит

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

Таблица 2: Доза Libmyris за пациенти със свързан с ентезит артрит

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

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

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит, включително анкилозиращ спондилит

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

Плакетен псориазис при педиатрични пациенти

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

Таблица 3: Доза Libmyris при педиатрични пациенти с плакетен псориазис

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

Тегло на пациента	Въвеждаща доза	Поддържаща доза, започвайки от Седмица 4
< 40 kg	• 40 mg в Седмица 0 и 20 mg в 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 прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: • 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2	-
≥ 40 kg	• 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в 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 прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: • 160 mg в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2	40 mg през седмица

* Libmyris се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка, 40 mg предварително напълнена писалка, 80 mg предварително напълнена спринцовка и 80 mg предварително напълнена писалка. По този начин не е възможно да се прилага Libmyris на пациенти, които се нуждаят от доза, по-малка от пълна доза 40 mg.

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

< 40 kg: 20 mg всяка седмица

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

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

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Таблица 5: Доза Libmyris за педиатрични пациенти с улцерозен колит

Тегло на пациента	Въвеждаща доза	Поддържаща доза, започвайки от Седмица 4*
< 40 kg	• 80 mg на Седмица 0 (приложени като две инжекции по 40 mg в един ден) и • 40 mg на Седмица 2 (приложени като една инжекция по 40 mg)	• 40 mg през седмица

≥ 40 kg	• 160 mg на Седмица 0 (приложени като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден за два последователни дни) и • 80 mg на Седмица 2 (приложени като две инжекции по 40 mg в един ден)	• 80 mg през седмица
---------	---	----------------------

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

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

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

Таблица 6: Доза Libmyris за педиатрични пациенти с увеит

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

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

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

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

Начин на приложение

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

Libmyris се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка, 40 mg предварително напълнена писалка, 80 mg предварително напълнена спринцовка и 80 mg предварително напълнена писалка. По този начин не е възможно да се прилага Libmyris на пациенти, които се нуждаят от доза, по-малка от пълна доза 40 mg. Ако се изисква промяна на дозата, трябва да се използват други продукти с адалимумаб, предлагащи такава опция.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Инфекции

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

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

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

Сериозни инфекции

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

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

Туберкулоза

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Други опортюнистични инфекции

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

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

Реактивация на хепатит В

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

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

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

Неврологични събития

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

Алергични реакции

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

Имуносупресори

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

Злокачествени заболявания и лимфопролиферативни нарушения

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

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

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

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

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

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

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

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

Хематологични реакции

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

Ваксинации

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

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

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

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

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

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

Автоимунни процеси

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

Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

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

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

Хирургия

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

Запушване на тънките черва

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

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Вижте „Ваксинации“ по-горе.

Помощни вещества

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

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Голям брой (приблизително 2 100) проспективно събрани бременности, изложени на адалимумаб, в резултат на което има живородени с известен изход, включително повече от 1 500 пациенти през първия триместър, не показва увеличение на степента на малформации при новороденото.

В проспективен регистър на кохортите са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Crohn (БК), лекувани с адалимумаб най-малко по време на първия триместър и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е разпространението при раждането на основни вродени дефекти. Честотата на бременностите, завършваща с най-малко едно живо родено бебе с голям вроден дефект е 6/69 (8,7%) при жени, лекувани с адалимумаб, с РА и 5/74 (6,8%) при нелекуваните жени с РА (некоригиран OR 1,31, 95% ДИ 0,38-4,52) и 16/152 (10,5%) при лекуваните с адалимумаб жени с CD и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с CD (некоригиран OR 1,14, 95% ДИ 0,31-4,16). Коригираният OR (считащ

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

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

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

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

Кърмене

Ограничената информация от публикуваната литература показва, че адалимумаб се екскретира в кърмата в много ниски концентрации при наличие на адалимумаб в кърмата с концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво на майката. Прилаганите перорално имуноглобулин G протеини се подлагат на чревна протеолиза и имат слаба бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмени новородени/бебета. Следователно Libmytis може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват предклинични данни за ефектите на адалимумаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Libmytis 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 Libmytis (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

Табличен списък на нежеланите реакции

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

Таблица 7: Нежелани ефекти

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

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

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
	Нечести	Саркоидоза ¹⁾ , Васкулит
	Редки	Анафилаксия ¹⁾
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишени липиди
	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 корена на нерва
	Нечести	Мозъчно-съдови инциденти ¹⁾ , Тремор, Невропатия
	Редки	Множествена склероза, Демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението, Конюнктивит, Блефарит, Подуване на очите
	Нечести	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Глухота, Тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	Тахикардия
	Нечести	Миокарден инфаркт ¹⁾ , Аритмия, Застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, Зачервяване, Хематом
	Нечести	Аневризма на аортата, Оклузия на артериалните съдове, Тромбофлебит

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

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

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

** включително отворените продължения на проучванията

1) включително спонтанно съобщавани данни

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

Гноен хидраденит

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

Увеит

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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

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

Инфекции

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

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

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

Злокачествени заболявания и лимфопрлиферативни нарушения

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

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

1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациентогодини сред пациентите, лекувани с адалимумаб, и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти.

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

В постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, честотата на спонтанно съобщените докладваната честота на злокачествени заболявания е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини лечение. Честотите на спонтанно съобщените честоти за немеланомни кожни ракови заболявания и лимфони са съответно 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини лечение (вж. точка 4.4).

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

Автоантитела

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

Хепатобилиарни събития

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

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

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

В изпитването фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn в педиатрията, които са оценили ефикасността и безопасността на две схеми на поддържащо дозиране, коригирано спрямо телесното тегло след въвеждаща, коригирана спрямо телесната маса, терапия, до 52 седмици лечение, повишение на ALT $\geq 3 \times$ ULN е настъпило при 2,6% (5/192) от пациентите, от които 4 са получавали съпътстващи имunosупресори на базово ниво.

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

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

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

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

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

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

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Libmyris 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 биологичната функция на TNF чрез блокиране на взаимодействието му с рецепторите на TNF на клетъчната повърхност на p55 и p75.

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

Фармакодинамични ефекти

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

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

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

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

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

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

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

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

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

Отговор по ACR

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

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

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

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

^b 40 mg адалимумаб, прилаган през седмица

^b MTX = метотрексат

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

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

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

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

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

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

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

Отговор	MTX n = 257	Адалимумаб n = 274	Адалимумаб/MTX n = 268	Р-стойно ст ^a	Р-стойно ст ^b	Р-стойно ст ^b
ACR 20						

Седмица 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Седмица 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Седмица 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Седмица 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Седмица 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Седмица 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

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

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

Рентгенографски отговор

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

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

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

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

^a метотрексат^б 95% доверителни интервали за разликите в промените в резултатите между метотрексат и адалимуаб^в Въз основа на ранк-анализа^г Стесняване на ставното пространство

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

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

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

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

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

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

Качество на живот и физическа функция

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

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

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

Болка на мястото на инжектиране

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

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

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

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

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

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

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

^a Оценки при АС

^b Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

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

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

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

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

Проучване nr-axSpA I

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

Тридесет и трима (18%) пациенти са лекувани едновременно с модифициращи болестта антиревматични лекарства и 146 (79%) пациенти с НСПВС на изходно ниво. Двойнослепият период е последван от отворен период, по време на който пациентите получават подкожно адалимумаб 40 mg през седмица, допълнително до 144 седмици. Резултатите в Седмица 12

показват статистически значимо подобрене на признаците и симптомите на активен nr-axSpA, при пациенти, лекувани с адалимумаб, в сравнение с плацебо (Таблица 13).

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

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

^a Оценка на Международното общество за спондилоартрит

^b Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

^в Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит

^г Средна промяна от изходното ниво

^д n=91 плацебо и n=87 адалимумаб

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

^ж n=73 плацебо и n=70 адалимумаб

^з Сдружение за изследване на анкилозиращ спондилоартрит в Канада

^и n=84 плацебо и адалимумаб

^й n=82 плацебо и n=85 адалимумаб

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

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

Инхибиране на възпалението

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

Качество на живот и физическа функция

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

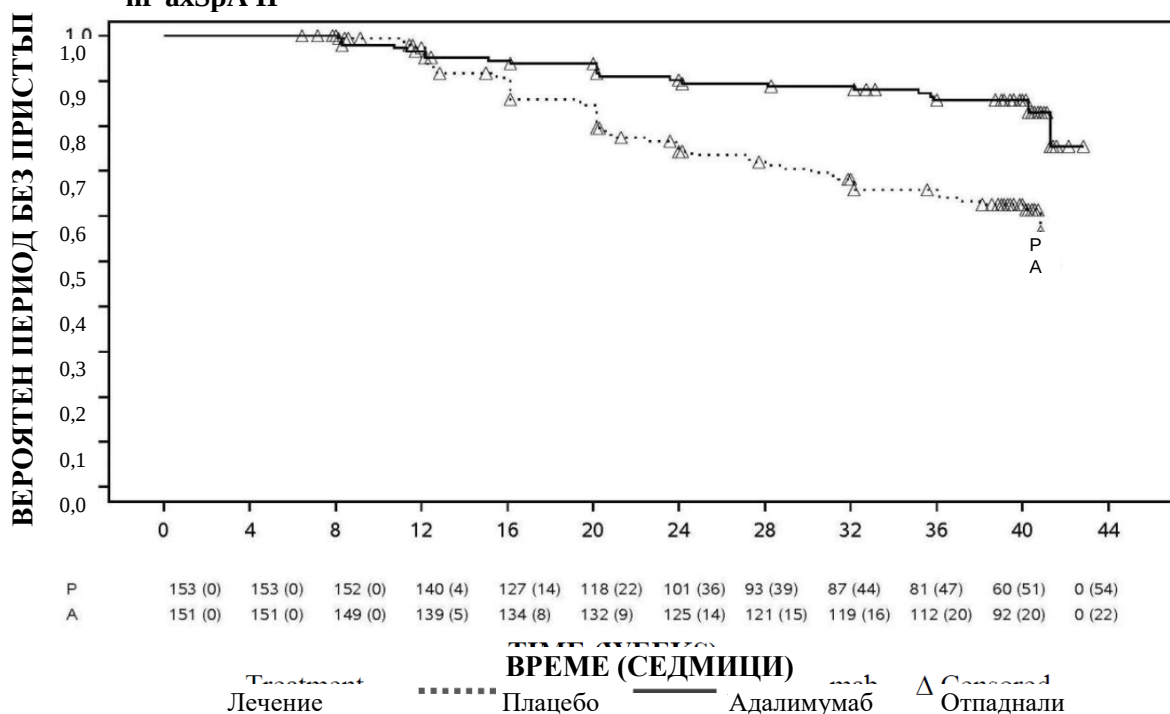
Проучване nr-axSpA II

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

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

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

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



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

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

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

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

Двойносляпо Отговор в Седмица 68	Плацебо N = 153	Адалимумаб N = 152
-------------------------------------	--------------------	-----------------------

ASAS ^{a,б} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,б} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a частична ремисия	26,8%	42,1%**
ASDAS ^в Неактивно заболяване	33,3%	57,2%***
Частично обостряне ^г	64,1%	40,8%

^a Оценка на Международното общество за спондилоартрит

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

^в Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит

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

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

Псориатичен артрит

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

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

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

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

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

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

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

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

Лечението с адалимумаб намалява честотата на прогресия на периферното увреждане на ставите в сравнение с лечението с плацебо, измерено чрез промяна от изходното ниво в mTSS

(средно $\pm$ SD) $0,8 \pm 2,5$ в групата с плацебо (на Седмица 24) в сравнение с $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) в групата с адалимумаб (в Седмица 48).

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

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

Псориазис

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Общо 347 пациенти с траен отговор са участвали в отвореното продължение на проучването с за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. По време на периода на оттегляне, симптомите на псориазис се връщат с течение на времето със средно време до рецидив (отклонение към PGA „умерени“ или по-лоши) приблизително 5 месеца. Никой от тези пациенти не е имал възвръщане на резултата по време на периода на оттегляне. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са влезли в периода на повторно лечение, са имали „отчетлив“ или „минимален“ отговор на PGA след 16 седмици на повторно лечение, независимо дали са

рецидивирали по време на оттеглянето (69,1% [123/178] и 88,8% [95/107] съответно за пациенти, които са рецидивирали и които не са рецидивирали по време на периода на оттегляне). Подобен профил на безопасност е наблюдаван по време на повторното лечение, както преди оттеглянето.

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

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

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

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

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

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

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

Гноен хидраденит

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

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

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

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

Клиничен отговор

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

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

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

	Проучване ГХ I		Проучване ГХ II	
	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично
Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR) _a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*

≥ 30% намаляване на кожната болка ^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 <i>спрямо</i> 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 значително намалява риска от влошаване на абсцесите и дрениране на фистулите. Приблизително два пъти повече е делът на пациентите в плацебо групата през първите 12 седмици на проучванията ГХ-I и ГХ-II в сравнение с тези в групата на адалимумаб, които са имали влошаване на абсцесите (съответно 23,0% срещу 11,4%) и дрениране на фистулите (съответно 30,0 % спрямо 13,9%).

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

При пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg седмично в Седмица 12, честотата на HiSCR в Седмица 36 е по-висока при пациенти, които са продължили седмично приеман адалимумаб, отколкото при пациенти, при които честотата на дозиране е била намалена през седмица, или при които лечението е било оттеглено (вж. Таблица 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 (оттегляне от лечението) N = 73	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 70	Адалимумаб 40 mg седмично N = 70
Седмица 24	24 (32,9)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Седмица 36	22 (30,1)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
^а Пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg седмично след 12 седмици лечение. ^б Пациентите, отговарящи на критериите, посочени в протокола, за загуба на отговор или липса на подобрене, е трябвало да прекратят участието си в проучванията и са отчетени като неотговорили.			

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

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

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при над 1 500 пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Разрешени са съпътстващи стабилни дози аminosалицилати, кортикостероиди

и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите са продължили да получават поне едно от тези лекарствени продукти.

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

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

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

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

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

Качество на живот

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

Улцерозен колит

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

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

Честота на хоспитализация

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

Качество на живот

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

Увеит

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

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

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

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

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

Клиничен отговор

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

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

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

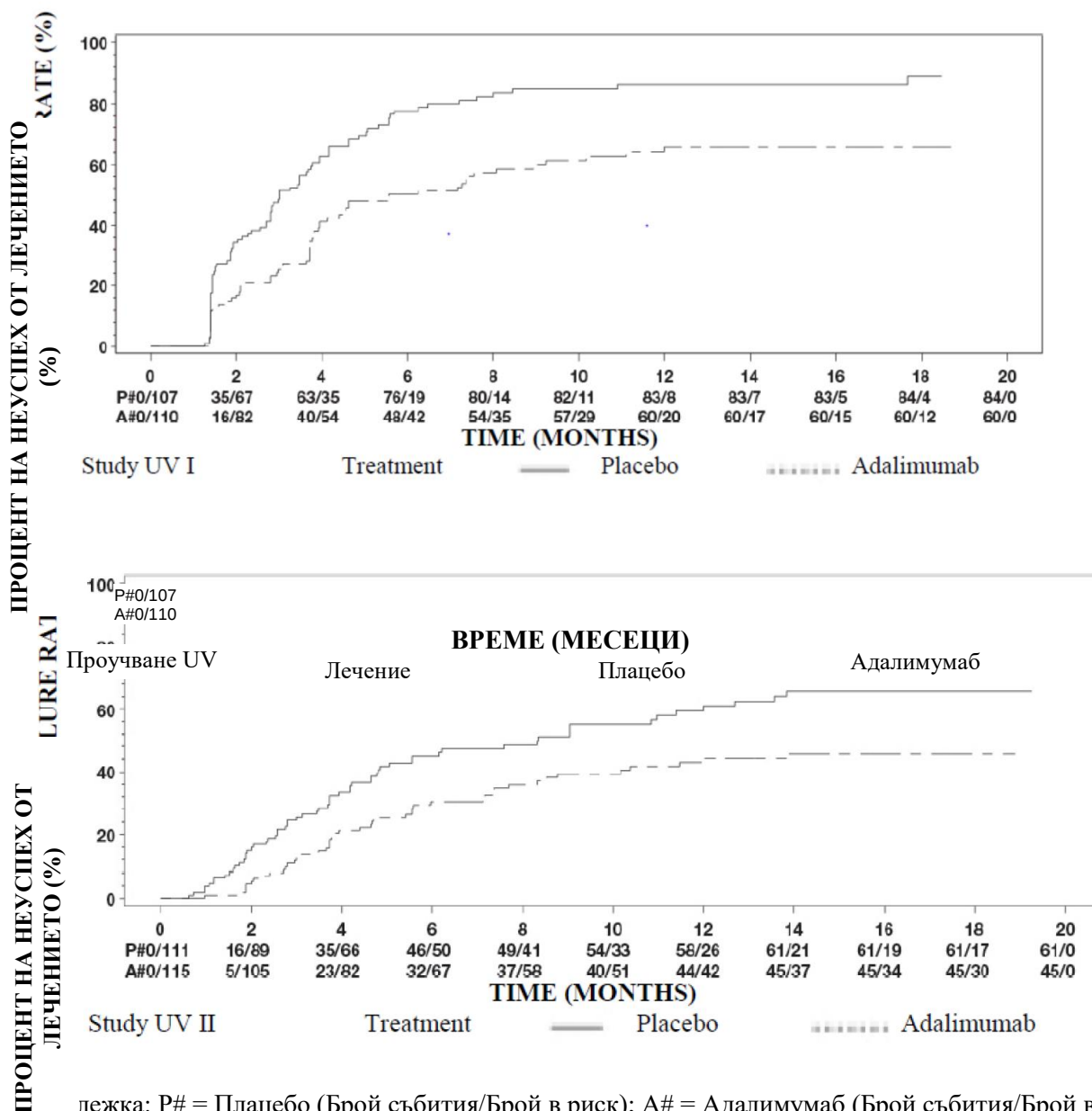
Забележка: Неуспех от лечението в или след Седмица 6 (проучване UV I) или в или след Седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

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

^б Двустранна p стойност от log-rank тест.

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

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



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

В проучването UV I са наблюдавани статистически значими разлики са наблюдавани само за зрителна острота, но другите компоненти са били числено в полза на адалимумаб. В проучването UV II са наблюдавани статистически значими разлики в полза на адалимумаб за всички компоненти на лечението.

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

участници се отказват след това време. Като цяло, сред пациентите, които са прекратили участието си в проучването, 18% са прекратили участието си поради нежелани събития и 8% поради недостатъчен отговор на лечението с адалимумаб.

Качество на живот

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

Имуногенност

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

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

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

пЮИА-I

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

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

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

Пациентите, показващи отговор 30 по педиатричен ACR в Седмица 16, са били подходящи да бъдат рандомизирани във фазата на двойнослепо (DB) лечение и са получавали или адалимумаб 24 mg/m^2 до максимум 40 mg , или плацебо през седмица в продължение на

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

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

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

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

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

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

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

пЮИА-II

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

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

адалимуаб през този период от време. Като цяло 20 участници са лекувани в продължение на 60 седмици или по-дълго.

Артрит, свързан с ентезит

Безопасността и ефикасността на адалимуаб са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване при 46 педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години) с умерен артрит, свързан с ентезит. Пациентите са рандомизирани да получават 24 mg/m² телесна повърхност (BSA) адалимуаб до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от открит (OL) период, по време на който пациентите са получавали 24 mg/m² BSA адалимуаб 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 адалимуаб в сравнение с -11,6% (медиана на процентната промяна -50,0%) при пациентите в групата на плацебо. Подобренито 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 адалимуаб, останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Плакетен псориазис при педиатрични пациенти

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

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

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

	MTX^a N=37	Адалимуаб 0,8 mg/kg през седмица N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4)	22 (57,9%)
PGA: Чисто/минимално ^b	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = метотрексат		
^b p=0,027, адалимуаб 0,8 mg/kg <i>спрямо</i> MTX		
^c p=0,083, адалимуаб 0,8 mg/kg <i>спрямо</i> 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 адалимуаб 0,8 mg/kg през седмица в продължение на още 16 седмици, като честотата на отговор, наблюдавана по време на повторното лечение, е подобна на тази през предшестващия двойносляп период: PASI 75 отговор при 78,9% (15 от 19 лица) и PGA „чисто” или „минимално” при 52,6% (10 от 19 лица).

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

Гноен хидраденит при юноши

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

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

Таблица 28: Поддържаща схема

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

Резултати за ефикасност

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

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

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

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

* р стойност за Стандартната доза *спрямо* Ниската доза

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

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

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

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

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

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

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

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

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

На Седмица 8, 62 пациенти, при които е наблюдаван клиничен отговор съгласно Частичен скор по Mayo (Partial Mayo Score, PMS); дефиниран като понижение на PMS ≥ 2 точки и $\geq 30\%$ от изходното ниво), са рандомизирани равно да получават двойно-сляпо поддържащо лечение с

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

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

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

Резултати за ефикасност

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 32: Резултати за ефикасността на 52-рата седмица

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

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

Таблица 33: Резултати за изследователски крайни точки според PUCAI

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

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

Качество на живот

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

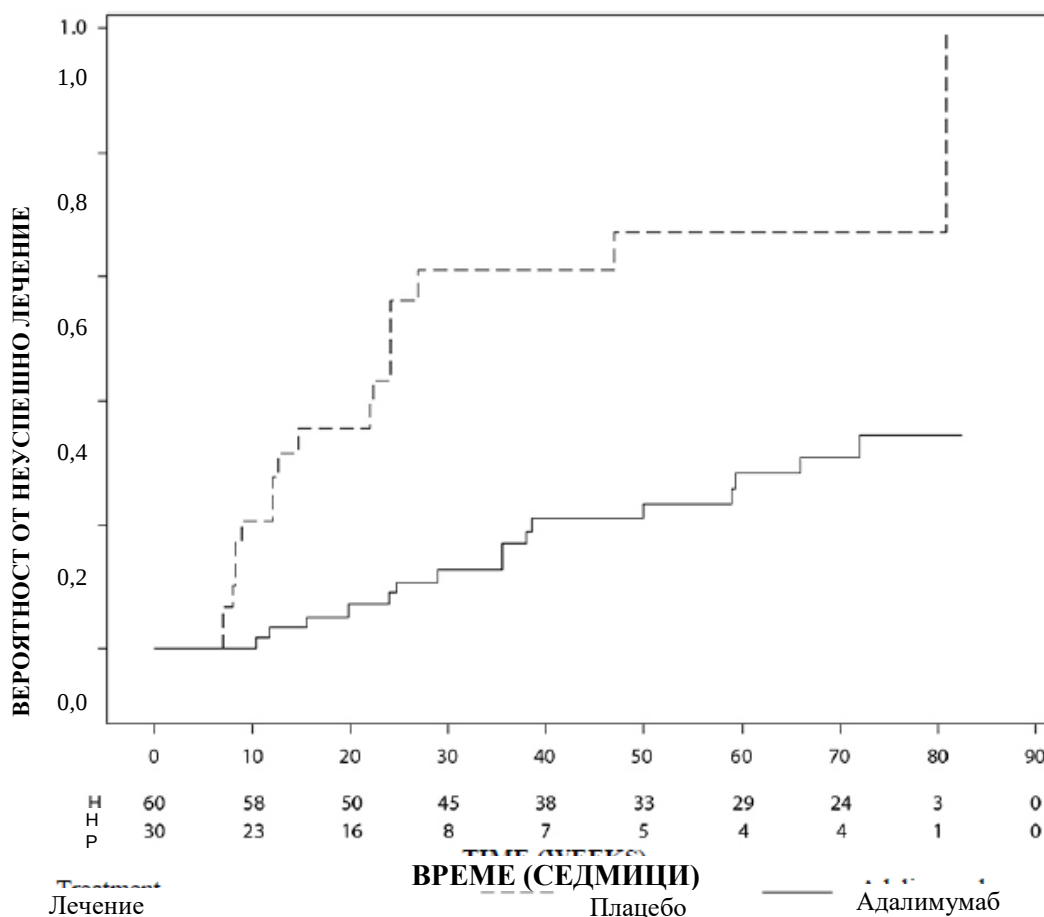
(ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с тяхната базова доза метотрексат.

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

Клиничен отговор

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

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



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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

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

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

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

Елиминиране

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

Чернодробно или бъбречно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Захароза

Полисорбат 80 (Е 433)

Вода за инъекции

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

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

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4 години

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

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

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

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

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/21/1590/001

EU/1/21/1590/002

EU/1/21/1590/003

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/21/1590/004

EU/1/21/1590/005

EU/1/21/1590/006

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

Дата на първо разрешаване: 12 ноември 2021 г.

Дата на последно подновяване:

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

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка единична доза 0,8 ml в предварително напълнена спринцовка съдържа 80 mg адалимумаб.

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка единична доза 0,8 ml в предварително напълнена спринцовка съдържа 80 mg адалимумаб.

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

Помощни вещества с известно действие:

Всеки ml съдържа 1 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция).

Бистър и безцветен инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Libmyris в комбинация с метотрексат е показан за:

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

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

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

Псориазис

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

Гноен хидраденит (ГХ)

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

Болест на Crohn

Libmyris 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 терапия.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Улцерозен колит

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Увеит

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

След подходящо обучение за техниката на инжектиране пациентите могат да се самоинжектират с Libmyris, ако техният лекар прецени, че това е подходящо и при необходимост чрез медицинско проследяване.

По време на лечение с Libmyris трябва да се оптимизират други съпътстващи терапии (напр. кортикостероиди и/или имуномодулаторни агенти).

Libmyris се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка, 40 mg предварително напълнена писалка; 80 mg предварително напълнена спринцовка и 80 mg предварително напълнена писалка. По този начин не е възможно да се прилага Libmyris на пациенти, които се нуждаят от доза, по-малка от пълна доза 40 mg. Ако се изисква промяна на дозата, трябва да се използват други продукти с адалимумаб, предлагащи такава опция.

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

По време на лечението с Libmyris може да продължи прилагането на глюкокортикостероиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС) или аналгетици. По отношение на комбинацията с модифициращи болестта антиревматични лекарства, различни от метотрексат, вижте точки 4.4 и 5.1.

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

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

Псориазис

Препоръчителната доза Libmyris при възрастни пациенти е начална доза 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, започвайки една седмица след началната доза. За поддържаща доза е налична Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка и/или в предварително напълнена спринцовка.

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

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

Гноен хидраденит

Препоръчителната доза Libmyris за възрастни пациенти с ГХ е 160 mg първоначално в Ден 1 (приложени като две 80 mg инжекции в един ден или като една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвано от 80 mg две седмици по-късно в Ден 15. След две седмици (Ден 29) да се продължи с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Приложението на антибиотици може да бъде продължено по време на лечението с Libmyris, ако е необходимо. Препоръчва се пациентът да прави локално промиване с антисептик на лезиите от ГХ ежедневно по време на лечението с Libmyris.

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

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

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

Болест на Crohn

Препоръчителната въвеждаща схема на прилагане на дозата Libmyris за възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn е 80 mg в Седмица 0, последвани от 40 mg на Седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 160 mg в Седмица 0 (приложени като две 80 mg инжекции в един ден или като една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвани от 80 mg в Седмица 2, със съзнанието, рискът от нежелани лекарствени събития е по-висок при прилагане на по-висока индукционна доза.

След индукционното лечение препоръчителната доза е 40 mg през седмица чрез подкожна инжекция. Като алтернатива, ако пациентът е спрял Libmyris и признаците и симптомите на заболяването рецидивират, Libmyris може да се приложи отново. Налице е твърде ограничен опит относно подновяването на терапията след повече от 8 седмици от последния прием.

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

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

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

Улцерозен колит

Препоръчителният режим на Libmyris за индукционна доза за възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg в Седмица 0 (даван като две инжекции по 80 mg в един ден или като една инжекция от 80 mg на ден за два последователни дни) и 80 mg в Седмица 2. След индукционното лечение препоръчителната доза е 40 mg през седмица чрез подкожна инжекция.

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

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

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

Увеит

Препоръчителната доза Libmyris при възрастни пациенти с увеит се състои от начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. За поддържаща доза е налична Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка и/или в предварително напълнена спринцовка. Опитът при започване на лечение само с адалимумаб е ограничен. Лечението с Libmyris може да се започне в комбинация с кортикостероиди и/или с други небиологични имуномодулиращи средства. Съпътстващите

кортикостероиди могат да бъдат постепенно намалявани в съответствие с клиничната практика, като се започне две седмици след започване на лечение с Libmytis.

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

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Libmytis се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка, 40 mg предварително напълнена писалка; 80 mg предварително напълнена спринцовка и 80 mg предварително напълнена писалка. По този начин не е възможно да се прилага Libmytis на пациенти, които се нуждаят от доза, по-малка от пълна доза 40 mg. Ако се изисква промяна на дозата, трябва да се използват други продукти с адалимумаб, предлагащи такава опция.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на адалимумаб при деца на възраст 4-17 години са установени за плакатен псориазис. Препоръчителната доза Libmytis е максимално до 40 mg на доза.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Libmyris при пациенти с болестта на Crohn от 6 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 1). Libmyris се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 1: Доза Libmyris при педиатрични пациенти с болест на Crohn

Тегло на пациента	Въвеждаща доза	Поддържаща доза, започвайки от Седмица 4*
< 40 kg	• 40 mg в Седмица 0 и 20 mg в 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 прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: • 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2	-
≥ 40 kg	• 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в 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 прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: • 160 mg в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2	40 mg през седмица

* Libmyris се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка, 40 mg предварително напълнена писалка, 80 mg предварително напълнена спринцовка и 80 mg предварително напълнена писалка. По този начин не е възможно да се прилага Libmyris на пациенти, на които е необходима доза, по-малка от пълна доза 40 mg

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

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

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

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

Libmyris се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка, 40 mg предварително напълнена писалка и 80 mg предварително напълнена спринцовка. По този начин не е възможно да се прилага Libmyris на педиатрични пациенти, на които е необходима доза, по-малка от пълна доза 40 mg. Ако се изисква промяна на дозата, трябва да се използват други продукти с адалимумаб, предлагащи такава опция.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Libmyris при пациенти на възраст от 6 до 17 години с улцерозен колит е базирана на телесното тегло (Таблица 2). Libmyris се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 2: Доза Libmyris за педиатрични пациенти с улцерозен колит

Тегло на пациента	Въвеждаща доза	Поддържаща доза, започвайки от Седмица 4*
< 40 kg	• 80 mg на Седмица 0 (приложени като една инжекция по 80 mg) и • 40 mg на Седмица 2 (приложени като една инжекция по 40 mg)	• 40 mg през седмица

≥ 40 kg	• 160 mg на Седмица 0 (приложени като две инжекции по 80 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден за два последователни дни) и • 80 mg на Седмица 2 (приложени като една инжекция по 80 mg)	• 80 mg през седмица
---------	--	----------------------

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

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Libmyris при педиатрични пациенти с увеит на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (Таблица 3). Libmyris се прилага чрез подкожна инжекция.

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

Таблица 3: Доза Libmyris за педиатрични пациенти с увеит

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

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

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

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

Начин на приложение

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

Libmyris се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка, 40 mg предварително напълнена писалка, 80 mg предварително напълнена спринцовка и 80 mg предварително напълнена писалка. По този начин не е възможно да се прилага Libmyris на пациенти, които се нуждаят от доза, по-малка от 40 mg. Ако се изисква промяна на дозата, трябва да се използват други продукти с адалимумаб, предлагащи такава опция.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Инфекции

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

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

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

Сериозни инфекции

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

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

Туберкулоза

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Други опортюнистични инфекции

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

За пациенти, които развиват признаци и симптоми като висока температура, неразположение, загуба на тегло, изпотяване, кашлица, диспнея и/или белодробни инфилтрати или друго сериозно системно заболяване, със или без съпътстващ шок, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция и приложението на Libmytis трябва да се прекрати незабавно. Диагностицирането и прилагането на емпирично противогъбично лечение при тези пациенти трябва да стават при консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Реактивация на хепатит В

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

Носителите на вирусен хепатит В (HBV), които се нуждаят от лечение с Libmytis, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на терапията и в продължение на няколко месеца след прекратяване на терапията. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с

TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, трябва да се спре Libmyris и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

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

Алергични реакции

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

Имуносупресори

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

Злокачествени заболявания и лимфопрролиферативни нарушения

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

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

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

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

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

Всички пациенти, и по-специално пациенти с анамнеза за екстензивна имunosупресивна терапия или пациенти с псориазис с анамнеза за PUVA (Псорален и ултравиолетови А лъчи) лечение, трябва да бъдат изследвани за наличие на не-меланомен кожен рак преди и по време на лечението с Libmyris. Докладвани са също меланом и меркел-клетъчен карцином при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително адалимумаб (вж. точка 4.8).

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

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

Хематологични реакции

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

Ваксинации

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

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

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

Застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН)

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

Автоимунни процеси

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

Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

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

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

Хирургия

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

Запушване на тънките черва

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

Пациенти в старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с адалимумаб участници на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока, отколкото за тези под 65 години (1,5%). Някои от тях са били с

фатален изход. Особено внимание по отношение на риска от инфекция трябва да се обръща при лечение на хора в напреднала възраст.

Педиатрична популация

Вижте „Ваксинации“ по-горе.

Помощни вещества

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

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка, което е еквивалентно на 1 mg/ml. Полисорбатът може да предизвика алергични реакции.

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Голям брой (приблизително 2 100) проспективно събрани бременности, изложени на адалимумаб, в резултат на което има живородени с известен изход, включително повече от 1 500 пациенти през първия триместър, не показва увеличение на степента на малформации при новороденото.

В проспективен регистър на кохортите са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Crohn (БК), лекувани с адалимумаб най-малко по време на първия триместър и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е разпространението при раждането на основни вродени дефекти. Честотата на бременностите, завършваща с най-малко едно живо родено бебе с голям вроден дефект е 6/69 (8,7%) при жени,

лекувани с адалимумаб, с РА и 5/74 (6,8%) при нелекуваните жени с РА (некоригиран OR 1,31, 95% ДИ 0,38-4,52) и 16/152 (10,5%) при лекуваните с адалимумаб жени с CD и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с CD (некоригиран OR 1,14, 95% ДИ 0,31-4,16). Коригираният OR (считащ изходните разлики) е 1,10 (95% ДИ 0,45-2,73) заедно с РА и БК. Няма отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени за вторичните крайни точки - спонтанни аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждането и сериозни или опортюнистични инфекции - и не са докладвани мъртви раждания или злокачествени заболявания. Интерпретацията на данните може да бъде повлияна поради методологични ограничения на проучването, включително малък размер на извадката и нерандомизиран дизайн.

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

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

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

Кърмене

Ограничената информация от публикуваната литература показва, че адалимумаб се екскретира в кърмата в много ниски концентрации при наличие на адалимумаб в кърмата с концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво на майката. Прилаганите перорално имуноглобулин G протеини се подлагат на чревна протеолиза и имат слаба бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмени новородени/бебета. Следователно Libmytis може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват предклинични данни за ефектите на адалимумаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Libmytis 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 Libmytis (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е представен по системно-органични класове и честота в таблица 4 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността. Включена е най-високата честота, наблюдавана при различните показания. В колоната SOC се появява звездичка (*), ако има допълнителна информация на друго място в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции

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

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

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Много често	Повишени липиди
	Често	Хипокалиемия, Повишение на пикочната киселина, Отклонения на натрия в кръвта, Хипокалциемия, Хипергликемия, Хипофосфатемия, Дехидратация
Психични нарушения	Често	Промени в настроението (включително депресия), Тревожност, Безсъние
Нарушения на нервната система	Много често	Главоболие
	Често	Парестезии (включително хипестезия), Мигрена, Компресия на корена на нерва
	Нечесто	Мозъчно-съдови инциденти ¹⁾ , Тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, Демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾
Нарушения на очите	Често	Нарушение на зрението, Конюнктивит, Блефарит, Подуване на очите
	Нечесто	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Често	Вертиго
	Нечесто	Глухота, Тинитус
Сърдечни нарушения*	Често	Тахикардия
	Нечесто	Миокарден инфаркт ¹⁾ , Аритмия, Застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Често	Хипертония, Зачервяване, Хематом
	Нечесто	Аневризма на аортата, Оклузия на артериалните съдове, Тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Често	Астма, Диспнея, Кашлица
	Нечесто	Белодробен емболизъм ¹⁾ , Интерстициална белодробна болест, Хронична обструктивна белодробна болест, Пневмонит, Плеврален излив ¹⁾
	Редки	Белодробна фиброза ¹⁾

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка Гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, Диспепсия, Хастроезофагеална рефлуксна болест, Sicca синдром (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, Дисфагия, Оток на лицето
	Редки	Чревна перфорация ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, Чернодробна стеатоза, Повишение на билирубина
	Редки	Хепатит, Реактивация на хепатит В ¹⁾ , Автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност ¹⁾
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ , Уртикария, Поява на синини (включително пурпура), Дерматит (включително екзема), Онихоклаза, Хиперхидроза, Алоpecia ¹⁾ , Пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване, Поява на белези
	Редки	Еритема мултиформе ¹⁾ , Синдром на Stevens-Johnson ¹⁾ , Ангиноедем ¹⁾ , Кожен васкулит ¹⁾ , Лихеноидна кожна реакция ¹⁾
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозит ¹⁾
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишена креатинфосфокиназа в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, Системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром ¹⁾
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците, Хематурия
	Нечести	Ноктурия

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, Оток, Пирексия ¹⁾
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време), Положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), Повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
	С неизвестна честота	Повишено телло ²⁾
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

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

** включително отворените продължения на проучванията

1) включително данни от спонтанни съобщения

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

Гноен хидраденит

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

Увеит

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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

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

Инфекции

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

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

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

Злокачествени заболявания и лимфопролиферативни нарушения

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

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

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

ракови заболявания е приблизително 9,6 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1 000 пациентогодини.

В постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, честотата на спонтанно съобщените докладваната честота на злокачествени заболявания е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини лечение. Честотите на спонтанно съобщените честоти за немеланомни кожни ракови заболявания и лимфоми са съответно 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини лечение (вж. точка 4.4).

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

Автоантитела

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

Хепатобилиарни събития

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

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

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

В изпитването фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn в педиатрията, които са оценили ефикасността и безопасността на две схеми на поддържащо дозиране, коригирано спрямо телесното тегло след въвеждаща, коригирана спрямо телесната маса, терапия, до 52 седмици лечение, повишение на ALT $\geq 3 \times$ ULN е настъпило при 2,6% (5/192) от пациентите, от които 4 са получавали съпътстващи имunosупресори на базово ниво.

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

В изпитването фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакетен псориазис не са настъпили повишени нива на ALT $\geq 3 \times$ ULN.

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

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

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

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

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Libtymis 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 биологичната функция на TNF чрез блокиране на взаимодействието му с рецепторите на TNF на клетъчната повърхност на p55 и p75.

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

Фармакодинамични ефекти

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

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

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

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

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

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

Проучване III на РА е оценявало 619 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и които са имали неефективен

отговор към метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg или са имали непоносимост към 10 mg метотрексат, прилаган всяка седмица. В това проучване има три групи. Първата получава инжекции плацебо всяка седмица в продължение на 52 седмици. Втората получава 20 mg адалимумаб всяка седмица в продължение на 52 седмици. Третата група получава 40 mg адалимумаб през седмица с инжекции с плацебо в алтернативни седмици. След приключване на първите 52 седмици, 457 пациенти са включени във фазата на открито продължение, при която 40 mg адалимумаб/MTX се прилага през седмица до 10 години.

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

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

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

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

ACR отговор

Процентът на пациентите, лекувани с адалимумаб, постигнали ACR 20, 50 и 70 отговори, е последователен в проучванията I, II и III на РА. Резултатите за дозата от 40 mg през седмица са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5: ACR отговори в плацебо-контролирани изпитвания (процент на пациентите)

Отговор	Проучване I на РА ^{***}		Проучване II на РА ^{***}		Проучване III на РА ^{***}	
	Плацебо/ MTX ^b n = 60	Адалимумаб ^b / MTX ^b n = 63	Плацебо o n = 110	Адалимумаб ^b n = 113	Плацебо/ MTX ^b n = 200	Адалимумаб ^b / MTX ^b n = 207

ACR 20						
6 месеца	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 месеца	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 месеца	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	4,5%	23,2%

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

^b 40 mg адалимумаб, прилаган през седмица

^c MTX = метотрексат

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

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

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

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

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

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, които не са получавали метотрексат, комбинираната терапия с адалимумаб и метотрексат е довела до по-бързи и значително по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапия с метотрексат и монотерапия с адалимумаб в Седмица 52, а отговорите са поддържани в Седмица 104 (вж. Таблица 6).

Таблица 6: ACR отговори в проучване V на РА (процент пациенти)

Отговор	MTX n = 257	Адалимумаб n = 274	Адалимумаб/MTX n = 268	р-стой ност ^a	р-стой ност ^b	р-стой ност ^c
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

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

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

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

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

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

Рентгенографски отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са имали средна продължителност на ревматоиден артрит приблизително 11 години, структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографско и изразено като промяна в модифицирания Общ резултат по Sharp (TSS) и неговите компоненти, резултата за ерозия и резултата за стесняване на ставно пространство. Пациентите на адалимумаб/метотрексат са показали значително по-малка рентгенографска прогресия от пациентите, получаващи само метотрексат след 6 и 12 месеца (вж. Таблица 7).

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

Таблица 7: Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

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

^a метотрексат

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

^в Въз основа на ранк-анализа

^г Стесняване на ставното пространство

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (вж. Таблица 8).

Таблица 8: Средни рентгенологични промени в Седмица 52 в проучване V на РА

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

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

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

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

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

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

Качество на живот и физическа функция

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

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

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

Болка на мястото на инжектиране

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

Псориазис

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

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

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

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

В проучвания I и II на псориазис основната крайна точка е делът на пациентите, които са постигнали отговор 75 по PASI спрямо изходното ниво в Седмица 16 (вж. Таблицы 9 и 10).

Таблица 9: Ps проучване I (REVEAL) – резултати за ефикасност на 16-ата седмица

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

Таблица 10: Ps проучване II (CHAMPION) – резултати за ефикасност на 16-ата седмица

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

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

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

Общо 347 пациенти със стабилен отговор са участвали в оценка на оттегляне и повторно лечение в едно открито продължение на проучването. По време на периода на оттегляне,

симптомите на псориазис се връщат с течение на времето със средно време до рецидив (отклонение към PGA „умерени“ или по-лоши) приблизително 5 месеца. Никой от тези пациенти не е имал възвръщане на резултата по време на периода на оттегляне. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са влезли в периода на повторно лечение, са имали „отчетлив“ или „минимален“ отговор на PGA след 16 седмици на повторно лечение, независимо дали са рецидивирали по време на оттеглянето (69,1% [123/178] и 88,8% [95/107] съответно за пациенти, които са рецидивирали и които не са рецидивирали по време на периода на оттегляне). Подобен профил на безопасност е наблюдаван по време на повторното лечение, както преди оттеглянето.

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

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

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

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с адалимумаб за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноктите включват Модифицирания индекс за тежест на псориазиса на ноктите (mNAPSI), Общата оценка на лекаря за псориазис по ноктите (PGA-F) и индекса за тежест на псориазиса на ноктите (NAPSI) (вж. Таблица 11). Адалимумаб демонстрира полза от лечението при пациенти с псориазис на ноктите с различна степен на кожно засягане ($BSA \geq 10\%$ (60% от пациентите) и $BSA < 10\%$ и $\geq 5\%$ (40% от пациентите)).

Таблица 11: Ps проучване IV – резултати за ефикасност на 16-ата, 26-ата и 52-рата седмица

Крайна точка	Седмица 16		Седмица 26		Седмица 52
	Плацебо-контролирано	Адалимумаб	Плацебо-контролирано	Адалимумаб	Открито
	Плацебо N = 108	40 mg през седмица N = 109	Плацебо N = 108	40 mg през седмица N = 109	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 80
≥ 75 mNAPSI (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
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	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

ноктите на ръцете, NAPSI (%)					
^a p < 0,001, адалимумаб <i>спрямо</i> плацебо					

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

Гноен хидраденит

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

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

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

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

Клиничен отговор

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

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

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

	Проучване ГХ I	Проучване ГХ II
--	----------------	-----------------

	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично	Плацебо	Адалимумаб 40 mg седмично
Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥ 30% намаляване на кожната болка ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*
*p < 0,05, ***p < 0,001, адалимумаб <i>спрямо</i> плацебо ^a Сред всички рандомизирани пациенти. ^b Сред пациенти с изходна оценка на свързаната с ГХ кожна болка ≥ 3, на базата на Числова оценъчна скала 0 – 10; 0 = без кожна болка, 10 = възможно най-лошата кожна болка.				

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

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

При пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg седмично в Седмица 12, честотата на HiSCR в Седмица 36 е по-висока при пациенти, които са продължили седмично приеман адалимумаб, отколкото при пациенти, при които честотата на дозиране е била намалена през седмица, или при които лечението е било оттеглено (вж. Таблица 13).

Таблица 13: Дял на пациентите^a, постигнали HiSCR^b в седмици 24 и 36 след преназначаване на терапията на един път седмично адалимумаб в Седмица 12

	Плацебо (оттегляне от лечението) N = 73	Адалимумаб 40 mg през седмица N = 70	Адалимумаб 40 mg седмично N = 70
Седмица 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Седмица 36	22 (30,1)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
^a Пациенти с поне частичен отговор на адалимумаб 40 mg седмично след 12 седмици лечение. ^b Пациентите, отговарящи на критериите, посочени в протокола, за загуба на отговор или липса на подобрение, е трябвало да прекратят участието си в проучванията и са отчетени като неотговорили.			

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

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

Болест на Crohn

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

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

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

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

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

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

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

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

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

В проучване III на CD, в Седмица 4, 58% (499/854) от пациентите са били в клиничен отговор и са оценени в първичния анализ. От тези с клиничен отговор в Седмица 4, 48% преди това са били изложени на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в Таблица 15. Резултатите от клиничната ремисия остават относително постоянни, независимо от предшестващата експозиция на TNF-антагонист.

Хоспитализациите и операциите, свързани със заболяването, са статистически значимо намалени с адалимумаб в сравнение с плацебо в Седмица 56.

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

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

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

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

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

Качество на живот

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

Улцерозен колит

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

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

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

Пациентите, индуцирани със 160/80 mg адалимумаб, постигат клинична ремисия спрямо плацебо в Седмица 8 при статистически значително по-големи проценти в проучването UC-I (18% спрямо съответно 9%, $p=0,031$) и проучването UC-II (17% спрямо 9% съответно, $p=0,019$). В проучването UC-II, сред лекуваните с адалимумаб, които са били в ремисия в Седмица 8, 21/41 (51%) са били в ремисия в Седмица 52.

Резултатите от общата популация по проучването UC-II са показани в Таблица 16.

Таблица 16: Отговор, ремисия и заздравяване на лигавицата в проучване UC-II (процент пациенти)

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

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

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

* $p < 0,05$ за чифтните сравнения на съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

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

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

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

Честота на хоспитализация

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

Качество на живот

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

Увеит

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

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

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващи хронично кортикостероидно лечение (перорален преднизон 10 до 35 mg/ден) на изходно ниво за контрол на тяхното заболяване. Пациентите впоследствие са преминали през задължителен график за постепенно намаляване на дозата, с пълно прекратяване на приема на кортикостероиди до Седмица 19.

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

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

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с адалимумаб, спрямо пациенти, получаващи плацебо (вж. Таблица 17). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб върху степента на неуспех на лечението спрямо плацебо (вж. Фигура 1).

Таблица 17: Време до неуспех на лечението при проучвания UV I и UV II

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

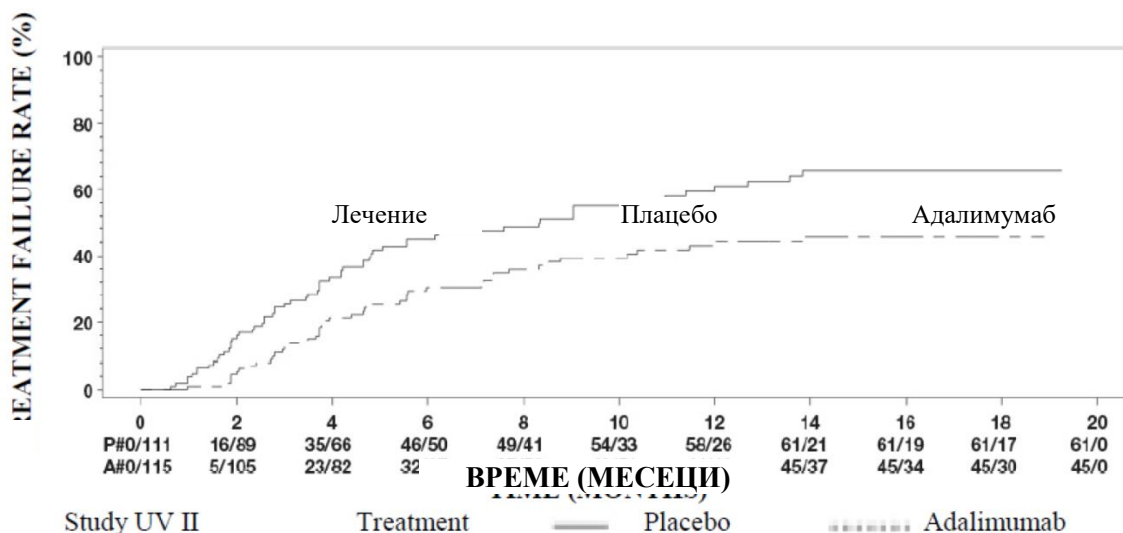
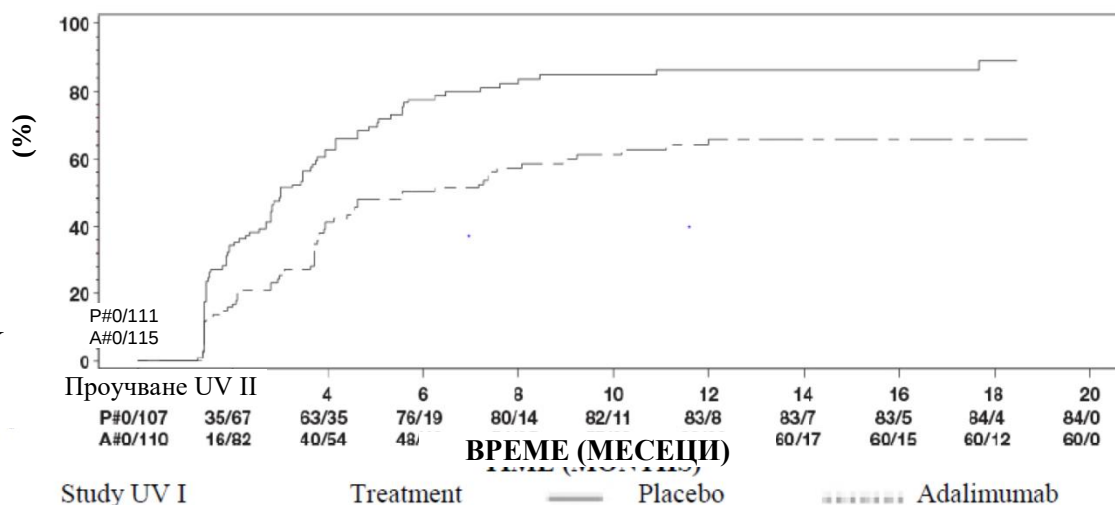
Забележка: Неуспех на лечението в или след Седмица 6 (проучване UV I) или в или след Седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех на лечението, са отсявани в момента на отпадане.

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

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

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

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



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

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

424-те участници, включени в неконтролираното дългосрочно продължение на проучвания UV I и UV II, 60 участници са считани за непригодни (напр. поради отклонения или поради заболявания, включващи се на диабетна ретинопатия, поради операция на катарактата или ректомия) и са изключени от основния анализ на ефикасността. От 364-те останали участници в продължението на проучване UV I ми пациенти (74%) достигат 78 седмици лечение с адалимумаб поотворен етикет. Въз основа на подхода на наблюдаваните данни 216 (80,3%) са били в кинесценция (без активни възпалителни лезии, АС клетъчна степен $\leq 0,5+$, VH степен $\leq 0,5+$) със съпътстваща стероидна доза $\leq 7,5$ mg на ден и 178 (66,2%) са били в кинесценция без стероиди. BCVA или се подобрява или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,6% от очите на седмица 78. Данните след Седмица 78 обикновено съответстват на тези резултати, но броят на включените участници се отказват след това време. Като цяло, сред пациентите, които са прекратили

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

Качество на живот

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

Имуногенност

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

Педиатрична популация

Гноен хидраденит при юноши

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

В Седмица 4 участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 въз основа на телесното им тегло към режимите с ниска или стандартна поддържаща доза, както е показано в Таблица 18.

Таблица 18: Поддържаща схема

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

Резултати за ефикасност

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

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в Таблица 19. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 20.

Таблица 19: Педиатрично проучване на CD, PCDAI клинична ремисия и отговор

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

Таблица 20: Педиатрично проучване на CD – прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица	Ниска доза 20/10 mg през седмица	р стойност ¹
Прекратили кортикостероидите	N = 33	N = 38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N = 60	N = 57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N = 15	N = 21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303
¹ р стойност за Стандартната доза <i>спрямо</i> Ниската доза			
² Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена само в Седмица 26 или след нея по преценка на изследователя, ако пациентът изпълнява критерия за клиничен отговор			
³ определена като затваряне на всички дрениращи фистули на изходно ниво за поне 2 последователни визити след изходно ниво			

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

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

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на адалимумаб е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо изпитване при 93 педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години с умерен до

тежък улцерозен колит (скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски субскор от 2 до 3 точки, потвърден чрез централно разчетена ендоскопия) с неадекватен отговор или непоносимост към стандартната терапия. Приблизително 16% от пациентите в проучването са с неуспешно предходно анти-TNF лечение. При пациентите, които получават кортикостероиди при включването, е разрешено постепенно намаляване на лечението с кортикостероиди след Седмица 4.

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

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

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

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

Резултати за ефикасност

Съвместните първични крайни точки на проучването са клинична ремисия според PMS (дефинирана като PMS ≤ 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 двойносляпа индукционна група с адалимумаб са представени в Таблица 21.

Таблица 21: Клинична ремисия според PMS на 8-мата седмица

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

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

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

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

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

На Седмица 52 клинична ремисия според FMS при пациентите с отговор на Седмица 8, клиничен отговор според FMS (дефиниран като понижение на скор по Mayo ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ от изходното ниво) при пациентите с отговор на Седмица 8, заздравяване на лигавицата (дефинирано като ендоскопски субскор по Mayo ≤ 1) при пациентите с отговор на Седмица 8, клинична ремисия според FMS при пациентите с ремисия на Седмица 8 и делът на участниците с ремисия без кортикостероиди според FMS при пациентите с отговор на Седмица 8 са оценени при пациентите, които получават адалимуаб в двойнослъпо максимално 40 mg през седмица (0,6 mg/kg) и максимално 40 mg всяка седмица (0,6 mg/kg) поддържащи дози (Таблица 22).

Таблица 22: Резултати за ефикасността на 52-рата седмица

	Адалимуаб^а Максимално 40 mg през седмица N = 31	Адалимуаб^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 Адалимуаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица ^б Адалимуаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица ^в При пациенти, получаващи съпътстващи кортикостероиди на изходното ниво Забележка: Пациентите, които са с липсващи стойности на Седмица 52 или са рандомизирани да получават повторно индукционно или поддържащо лечение, се считат за такива без отговор за крайните точки на Седмица 52		

Допълнителните изследователски крайни точки за ефикасност включват клиничен отговор съгласно Индекса за активност на педиатричен улцерозен колит (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (дефинирано като намаление на PUCAI ≥ 20 точки от изходното ниво) и клинична ремисия съгласно PUCAI (дефинирано като PUCAI < 10) на Седмица 8 и Седмица 52 (Таблица 23).

Таблица 23: Резултати за изследователски крайни точки според PUCAI

	Седмица 8
--	------------------

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

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

Качество на живот

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

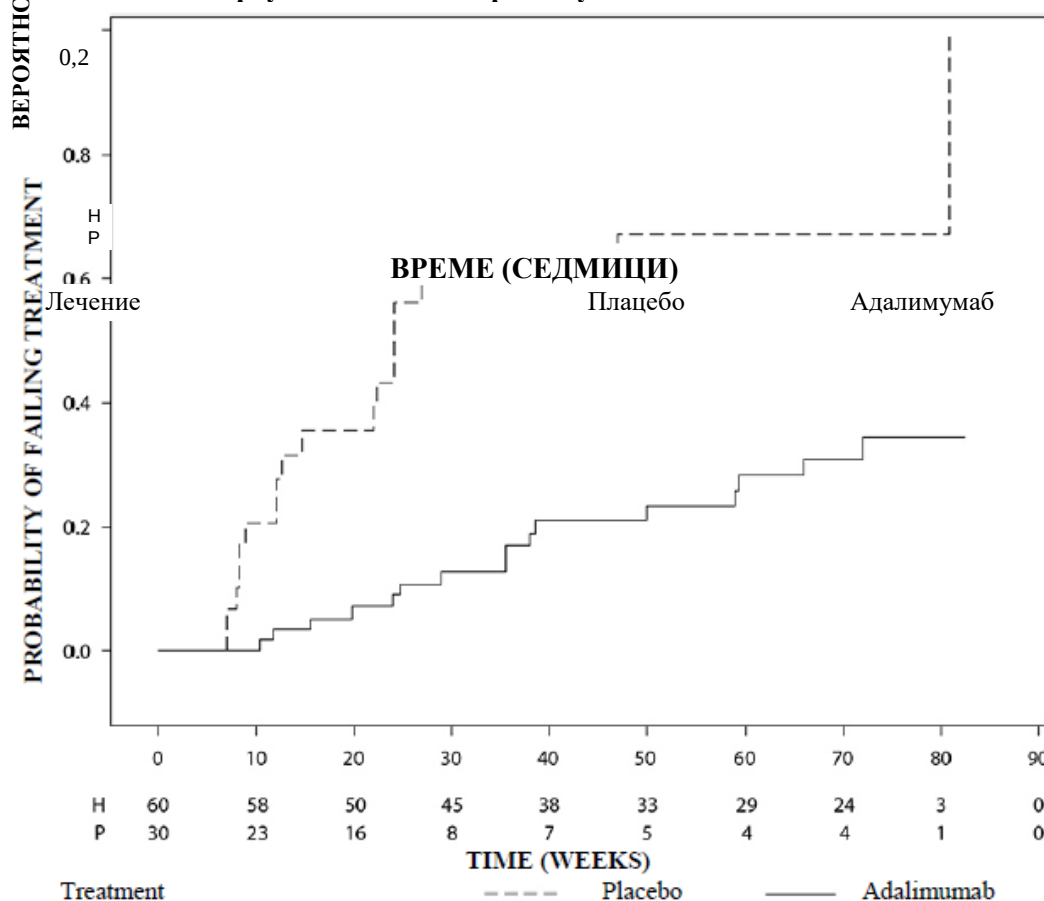
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойнозамаскирано, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до < 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите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

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

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

Клинически резултат
Адалимумаб значително забавя времето до неуспех на лечението в сравнение с плацебо (вж. Фигура 10.0, $p < 0,0001$ от log rank тест). Медианата на времето до неуспех на лечението е 24,1 седмици за пациенти, лекувани с плацебо, докато средното време до неуспех от лечението не е билс 0,6 жно да се оцени за пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като по-малко на половин тези пациенти са имали неуспех на лечението. Адалимумаб значително намалява риска за неуспех на лечението със 75% в сравнение с плацебо, както е показано от коефициента на релативен риск: 0,25 [95% ДИ: 0,12, 0,49]).

Фигура 10.0 Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех на лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

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

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

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

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

При възрастни пациенти с ГХ дозата от 160 mg адалимумаб в Седмица 0, последвана от 80 mg в Седмица 2, постига минимални концентрации на адалимумаб в серума от приблизително 7 до 8 µg/ml в Седмица 2 и Седмица 4. Средната най-ниска концентрация в равновесно състояние от Седмица 12 до Седмица 36 е приблизително 8 до 10 µg/ml по време на лечение с адалимумаб 40 mg всяка седмица.

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

Препоръчителната схема прилагане на дозата при ГХ в юношеска възраст е 40 mg през седмица. Тъй като експозиция на адалимумаб може да се повлияе от телесната маса, юноши с по-високо телесно тегло и неадекватен отговор могат да се възползват от препоръчителната доза за възрастни 40 mg всяка седмица.

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

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

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

средните ($\pm$ SD) серумни концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, седмично) и $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, седмично).

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

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

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

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

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

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

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

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

Елиминиране

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

Чернодробно или бъбречно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Захароза
Полисорбат 80 (Е 433)
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)

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

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4 години

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I с фиксирана игла 29-G, удължени фланци за пръстите и предпазител на иглата и глава на буталото (бромобутилова гума).

Видове опаковки: 1 предварително напълнена спринцовка, опакована в блистер от PVC/PE, с 1 тампон със спирт.

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена инжекционна система с игла (автоинжектор), съдържаща напълнена спринцовка от стъкло тип I с фиксирана игла 29-G с глава на буталото (бромобутилова гума). Писалката е ръчно, механично инжекционно устройство за еднократна употреба.

Видове опаковки: 1 или 3 предварително напълнени писалки, опаковани в PVC/PE блистер, с 1 или 3 тампона със спирт.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
EU/1/21/1590/007

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/21/1590/008
EU/1/21/1590/009

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

Дата на първо разрешаване: 12 ноември 2021 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

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

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Исландия

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Германия

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Исландия

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

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

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

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

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

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

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, солна киселина и натриев хидроксид.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка
1 тампон със спирт
2 предварително напълнени спринцовки
2 тампона със спирт
6 предварително напълнени спринцовки
6 тампона със спирт

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

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1590/001
EU/1/21/1590/002
EU/1/21/1590/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

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

Libmyris 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимуаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

STADA Arzneimittel AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

40 mg/0,4 ml

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

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

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

Libmyris 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,4 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена писалка с 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, солна киселина и натриев хидроксид.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка

1 тампон със спирт

2 предварително напълнени писалки

2 тампона със спирт

6 предварително напълнени писалки

6 тампона със спирт

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

Подкожно приложение

Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Вижте листовката за други възможности за съхранение.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА)

EU/1/21/1590/004

EU/1/21/1590/005

EU/1/21/1590/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

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

Libmyris 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимуаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

40 mg/0.4 ml

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

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

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

Libmyris 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,4 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка с 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, солна киселина и натриев хидроксид.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка
1 тампон със спирт

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

За подкожно приложение.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА)

EU/1/21/1590/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Libmyris 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимуаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

80 mg/0,8 ml

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

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

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

Libmyris 80 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mg/0.8 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена писалка съдържа 80 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции, солна киселина и натриев хидроксид.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка
1 тампон със спирт

3 предварително напълнени писалки
3 тампона със спирт

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

За подкожно приложение.
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Вижте листовката за други възможности за съхранение.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА)

EU/1/21/1590/008

EU/1/21/1590/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

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

Libmyris 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

80 mg/0,8 ml

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

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

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

Libmyris 80 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mg/0.8 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимуаб (adalimumab)

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате Libmyris и по време на лечението с Libmyris. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента у себе си по време на Вашето лечение и 4 месеца след последната Ви инжекция с Libmyris**.
- 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 Libmyris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Libmyris
3. Как да използвате Libmyris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Libmyris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Libmyris и за какво се използва

Libmyris съдържа активното вещество адалимуаб.

Libmyris се използва за лечение на:

- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Плакетен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Crohn
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Libmyris, адалимуаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимуаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Libmyris намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Libmyris се използва за лечение на умерен до тежък ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Libmyris може да се използва и за лечение на тежък, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Libmyris може да забави увреждането на ставите, причинено от възпалителното заболяване, и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Libmyris трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите.

Libmyris се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти от 2 годишна възраст. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Вашият лекар ще реши дали Libmyris трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.

Libmyris се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит при пациенти от 6 годишна възраст. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

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.

Libmyris се използва за лечение на тежък анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Псориатичен артрит

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

Libmyris се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Libmyris може да забави увреждането на ставите, причинено от заболяването и може да им помогне да се движат по-

свободно. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Libmyris се използва за лечение на

- умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни и
- тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапиите или не са действали много добре, или не са подходящи.

Гноен хидраденит

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

Libmyris 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

Libmyris може да намали броя на възлите и абсцесите, причинени от заболяването, и болката, която често се свързва със заболяването. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Болест на Crohn

Болестта на Crohn е възпалително заболяване на храносмилателния тракт.

Libmyris се използва за лечение на

- умерена до тежка болест на Crohn при възрастни и
- умерена до тежка болест на Crohn при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Libmyris се използва за лечение на

- умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Libmyris се използва за лечение на

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

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Libmyris действа, като намалява това възпаление.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Libmyris

Не използвайте Libmyris

- Ако сте алергични към адалимумаб или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекции, например висока температура, рани, чувство на умора, дентални проблеми.
- Ако имате умерена или тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

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

Алергични реакции

- Ако получите алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, хрипове, замаяност, подуване или обрив, не инжектирайте повече Libmyris и се свържете с Вашия лекар веднага, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително дълготрайна инфекция или инфекция в една част на тялото (например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете Libmyris. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- Може да получите инфекции по-лесно, докато получавате лечение с Libmyris. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
 - туберкулоза
 - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
 - тежка инфекция на кръвта (сепсис)В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате Libmyris за известно време.
- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиомикоза или бластомикоза) са много чести.

- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Ако сте на възраст над 65 години, може да има по-голяма вероятност да получите инфекции, докато приемате Libmyris. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание на признаците на инфекция, докато се лекувате с Libmyris. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Libmyris.
 - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Libmyrisадалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Libmyris. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да бъдат записани във Вашата **напомняща карта на пациента**.
 - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
 - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Кажете на Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активен HBV или ако мислите, че може да сте изложени на риск от получаване на HBV.
 - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). При хора, които носят HBV, адалимумаб може да причини активиране на вируса отново.
 - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургични или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че вземате Libmyris. Вашият лекар може да препоръча временно прекратяване на Libmyris.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга изолиращия слой около нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате или да продължите да получавате Libmyris. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката, изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Някои ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават, докато приемате Libmyris.
 - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
 - Препоръчва се на децата, ако е възможно, да бъдат направени всички планирани ваксинации за тяхната възраст, преди да започнат лечение с Libmyris.

- Ако сте приемали Libmyris, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Libmyris, която сте получили по време на бременността. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Libmyris по време на бременността Ви, за да могат да решат кога Вашето бебе трябва да получи каквато и да било ваксина.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте лекувани с Libmyris, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно наблюдавано от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате Libmyris.

Повишена температура, синини, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не изчезва, получите леки синини или много лесно кървите или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни пациенти, приемащи адалимумаб или други TNF блокери.
 - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са имали заболяването от дълго време, може да имат по-висок от средния риск от лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък).
 - Ако приемате Libmyris, рискът от лимфом, левкемия или други видове рак може да се увеличи. В редки случаи се наблюдава нечест и тежък тип лимфом при пациенти, приемащи адалимумаб Libmyris. Някои от тези пациенти са лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
 - Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин с Libmyris.
 - Наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи адалимумаб.
 - Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- Има случаи на рак, различен от лимфом, при пациенти с специфичен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунно заболяване

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

Деца и юноши

- Ваксинации: ако е възможно, на децата трябва да бъдат направени всички ваксинации, преди да се използва Libmyris.

Други лекарства и Libmyris

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

Не трябва да приемате Libmyris с лекарства, съдържащи следните активни вещества поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Libmyris може да се взема заедно с:

- метотрексат
- определени модифициращи заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващо лекарство, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на бременност и да продължат употребата ѝ поне 5 месеца след последното лечение с Libmyris.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Libmyris трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.
- Според проучване за бременност, няма по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременност в сравнение с майки със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Libmyris може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Libmyris по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Libmyris по време на бременността Ви, преди бебето да получи каквато и да било ваксина. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Libmyris може да повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на колело и работа с машини. След приложението на Libmyris може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Libmyris съдържа натрий и полисорбат 80

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

Това лекарство съдържа 1 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Libmyris

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 Libmytis за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Libmytis с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Libmytis. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Libmytis може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Libmytis, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате Libmytis 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо

Артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо

Плакетен псориазис		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече	Първа доза 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши на възраст от 12 до 17 години, с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Libmyris 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Crohn		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg две седмици по-късно.	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.*

	След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	
--	---	--

*Libmyris се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка, 40 mg предварително напълнена писалка, 80 mg предварително напълнена спринцовка и 80 mg предварително напълнена писалка. По този начин не е възможно да се прилага Libmyris на пациенти, които се нуждаят от доза, по-малка от пълна доза 40 mg.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg	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.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Libmyris. Libmyris може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит от 2-годишна възраст с тегло най-малко 30 kg	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица.

		Препоръчва се Libmyris да се прилага в комбинация с метотрексат.
--	--	--

Начин на приложение и път на въвеждане

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

Подробни указания относно това как да инжектирате Libmyris са дадени в точка 7, „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Libmyris

Ако случайно инжектирате Libmyris по-често от указаното от Вашия лекар или фармацевт, обадете се на Вашия лекар или фармацевт и кажете, че сте приели повече. Винаги носете със себе си външната картонена опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Libmyris

Ако забравите да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Libmyris веднага щом се сетите. След това вземете следващата си доза, както бихте я взели в първоначално планирания ден, ако не бяхте забравили дадена доза.

Ако сте спрели употребата на Libmyris

Решението да спрете да използвате Libmyris трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето странични ефекти са леки до умерени. Някои обаче може да са сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Libmyris.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с адалимумаб:

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

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, подуване, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- компресия на корена на нерва (включително болка в долната част на гърба и болка в крака)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- синдром на сика (включително сухота в очите и сухота в устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене

- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- нарушено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланома
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- инсулт
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- необичайно разрушаване на мускулите
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

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

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок

- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- сарком на Капоши, рядко раково заболяване, свързано с инфекция с човешки херпес вирус 8. Саркомът на Капоши най-често се появява като лилави лезии по кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои странични ефекти, наблюдавани при адалимумаб, може да нямат симптоми и могат да бъдат открити само чрез кръвни изследвания. Те включват:

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

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

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

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Libmyris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

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

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Libmyris може да се съхранява при 20 °C до 25 °C за максимален период до 30 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение при 20 °C до 25 °C, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 30 дни или да се изхвърли**, дори ако е върната в хладилника.

Трябва да запишете датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Libmyris

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са натриев хлорид, захароза, полисорбат 80 (E 433), вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH)

Как изглежда Libmyris и какво съдържа опаковката

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,4 ml разтворител. Libmyris предварително напълнена спринцовка Libmyris е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб.

Всяка опаковка съдържа 1, 2 или 6 предварително напълнена(и) спринцовка(и), опакована(и) в блистер, с 1, 2 или 6 тампон(и) със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Libmyris може да се предлага като предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

Производители

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach,
Германия

Alvotect Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Исландия

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

BioARS Therapeutics A.E.
Τηλ: +30 210 7717598

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

.

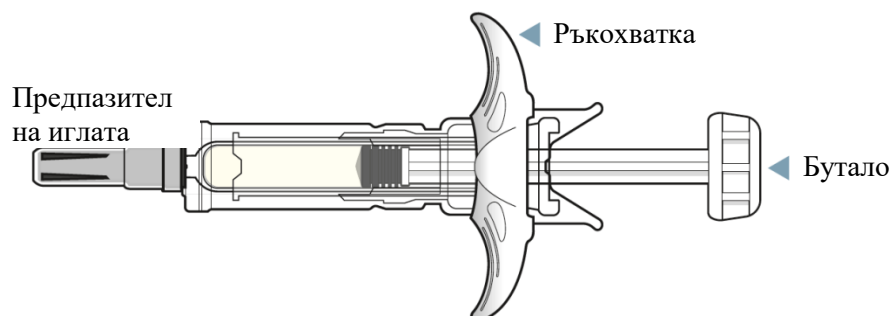
7. Указания за употреба

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Libmyris (адалимумаб) предварително напълнена спринцовка
40 mg/0,4 ml инжекционен разтвор, за подкожно приложение

Прочетете внимателно тези указания за употреба, преди да използвате Libmyris предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба Libmyris

Libmyris предварително напълнена спринцовка



Важна информация, която трябва да знаете, преди да инжектирате Libmyris предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба Libmyris

Важна информация:

- Само за подкожна инжекция
- **Не** използвайте спринцовката и се обадете на Вашия доставчик на здравни услуги или фармацевт, ако:
 - течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици;
 - срокът на годност е изтекъл;
 - течността е била замразявана (дори и да е размразена) или излагана на пряка слънчева светлина;
 - предварително напълнената спринцовка е била изпускана или смачкана.
- Не сваляйте предпазителя на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Съхранявайте Libmyris на място, недостъпно за деца.
- Вижте точка 5 в листовката за това как да съхранявате Libmyris предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба Libmyris.

Преди инжектиране:

Вашият доставчик на здравни услуги трябва да Ви покаже как да използвате Libmyris предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба cLibmyris, преди да я приложите за първи път.

Текуща употреба на спринцовка с адалимумаб:

Дори ако в миналото сте използвали други предлагани на пазара спринцовки с адалимумаб, моля, прочетете изцяло указанията, за да разберете как да използвате това устройство правилно, преди да се опитате да инжектирате.

Имате ли въпроси относно използването на Libmyris предварително напълнена спринцовкаLibmyris?

Говорете с Вашия доставчик на здравни услуги, ако имате някакви въпроси.

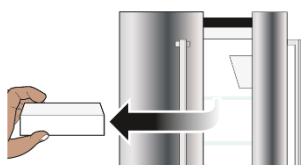
Подготовка за инжектиране на Libmyris предварително напълнена спринцовка Libmyris

СТЪПКА 1: Извадете спринцовката от хладилника и я оставете да се затопли до 20 °C до 25 °C за 15-30 минути

1.1 Извадете Libmyris от хладилника (вж. Фигура А).

1.2 Оставете Libmyris да се затопли при температура 20°C до 25 °C в продължение на 15 до 30 минути преди инжектиране (вж. Фигура Б).

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Libmyris достигне 20°C до 25 °C
- **Не** затопляйте Libmyris по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е била замразявана (дори и да е размразена)



Фигура А



Фигура Б

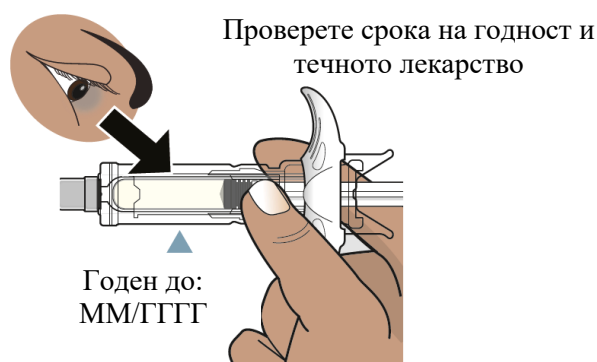
СТЪПКА 2: Проверете срока на годност и течното лекарство

2.1 Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (вж. Фигура В).

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

2.2 Проверете течното лекарство в спринцовката, за да се уверите, че е бистро и безцветно (Фигура В).

- **Не** използвайте спринцовката и се обадете на Вашия доставчик на здравни услуги или фармацевт, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици.

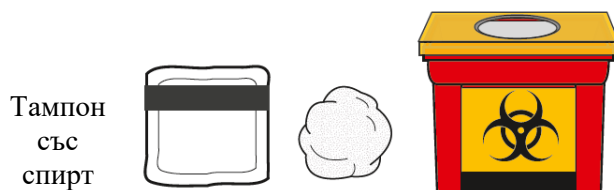


Фигура В

СТЪПКА 3: Съберете консумативите и измийте ръцете си

3.1 Поставете върху чиста и гладка повърхност (вж. Фигура Г):

- 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба и тампон със спирт
- 1 памучен тампон или марля (не са включени)
- Устойчив на пробиване контейнер за изхвърляне на остри предмети (не е включен). Вж. Стъпка 9.



Фигура Г

3.2 Измийте и подсушете ръцете си (вж. Фигура Д).



Фигура Д

Инжектиране на Libmyris предварително напълнена спринцовка Libmyris

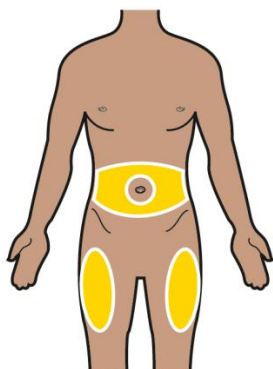
СТЪПКА 4: Изберете и почистете мястото на инжектиране

4.1 Изберете място на инжектиране (вж. Фигура Е):

- На предната повърхност на бедрото или
- На корема най-малко на 5 см разстояние от пъпа.
- Различно от последното Ви място на инжектиране (най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране).

4.2 Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона със спирт.

- Не инжектирайте през дрехите.
- Не инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориафични плаки.



Фигура Е



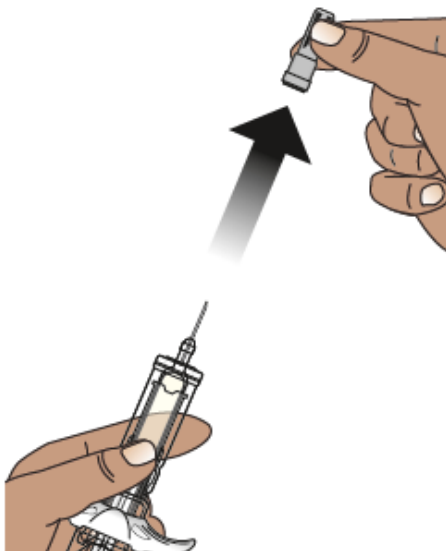
Фигура Ж

СТЪПКА 5: Свалете предпазителя на иглата

5.1 Захванете предварително напълнената спринцовка с едната ръка (вж. Фигура З).

5.2 С другата ръка внимателно издърпайте нагоре предпазителя на иглата (вж. Фигура З).

- Изхвърлете предпазителя на иглата.
- Не го поставяйте отново.
- Не докосвайте иглата с пръсти и не позволявайте иглата да се докосне до нищо.
- Дръжте предварително напълнената спринцовка с иглата нагоре. Може да видите въздух в предварително напълнената спринцовка. Бавно натиснете буталото, за да изкарате въздуха от иглата.
- Възможно е да видите капка течност в края на иглата. Това е нормално.



Фигура З

СТЪПКА 6: Вземете спринцовката и захванете кожата

6.1 Дръжте корпуса на предварително напълнената спринцовка в едната ръка между палеца и показалеца, както се държи молив (вж. Фигура И). Никога не дърпайте буталото назад.

6.2 Леко стиснете (защипете) областта на почистената кожа на мястото на инжектиране (корема или бедрото) с другата си ръка (вж. Фигура Й). Дръжте кожата здраво.



Фигура И



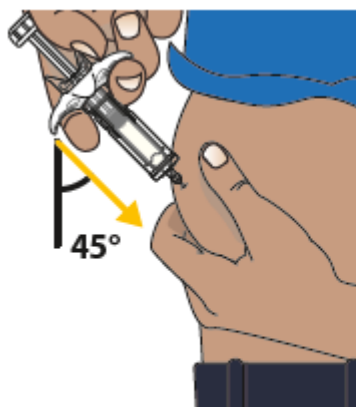
Фигура Й

СТЪПКА 7: Инжектирайте лекарството

7.1 Вкарайте иглата в захванатата кожа под ъгъл от около 45 градуса с бързо движение, подобно на хвърляне на стреличка (вж. Фигура К).

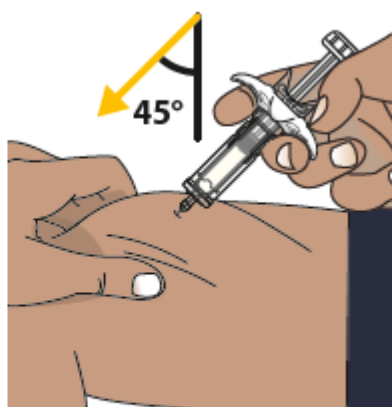
- След като иглата е вътре, отпуснете кожата.

7.2 Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и предварително напълнената спринцовка се изпразни (вж. Фигура Л).



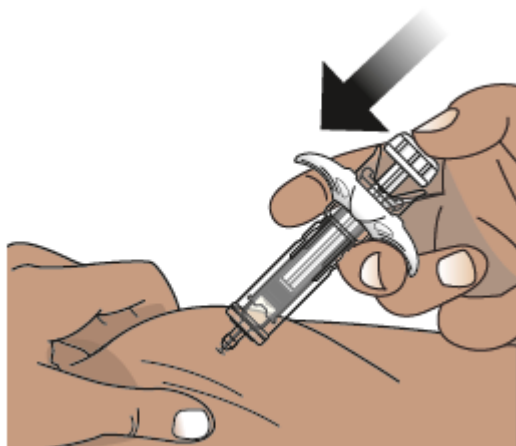
Корем

или



Бедро

Фигура К



Фигура Л

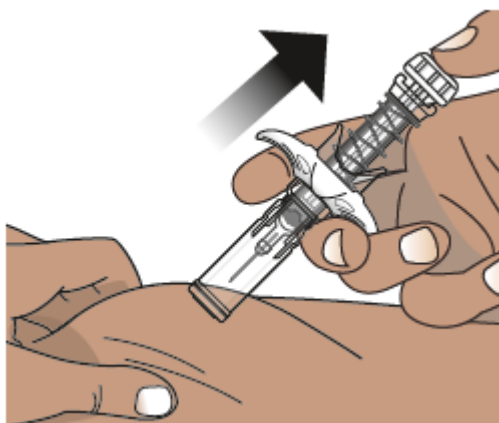
СТЪПКА 8: Оставете предварително напълнената спринцовка да изтегли иглата от кожата

8.1 Бавно повдигнете пръста си от буталото. Буталото ще се придвижи нагоре с пръста Ви и ще изтегли иглата от мястото на инжектиране в предпазителя на иглата (вж. Фигура М).

- Иглата няма да се изтегли, докато не бъде инжектирана цялата течност. Ако мислите, че не сте приложили цялата доза, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Нормално е да видите пружина около буталото, след като иглата е изтеглена.

8.2 След като инжектирането е приключило, поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте.
- Леко кръвене на мястото на инжектиране е нормално.



Фигура М

Изхвърляне на Libmyris предварително напълнена спринцовка Libmyris

СТЪПКА 9: Изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за остри предмети

9.1 Поставете използваните игли, спринцовки и остри предмети в контейнер за остри предмети веднага след употреба (вж. Фигура Н).

- **Не** изхвърляйте (унищожавайте) освободени игли и спринцовки в битовите отпадъци

9.2 Предпазителят на иглата, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, както и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.



Фигура Н

Допълнителна информация за изхвърляне

- Ако нямате контейнер за изхвърляне на остри предмети, можете да използвате домакински контейнер, който е:
 - от здрава пластмаса,
 - може да бъде затворен с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, в който не могат да проникнат остри предмети,
 - изправен и стабилен по време на употреба,
 - устойчив на течове и
 - правилно етиктиран, за да предупреждава за опасни отпадъци в контейнера.

Когато контейнерът Ви за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, ще трябва да следвате местните насоки за правилния начин за изхвърлянето на Вашия контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Не изхвърляйте използвания контейнер за остри предмети в битовите си отпадъци. **Не** рециклирайте използвания си контейнер за остри предмети.

Ако имате някакви въпроси, свържете се с Вашия доставчик на здравни услуги за помощ.

Листовка: Информация за пациента

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка адалимумаб

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате Libmyris и по време на лечението с Libmyris. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента у себе си по време на Вашето лечение и 4 месеца след последната Ви инжекция с Libmyris**.
- Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.
- 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 Libmyris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Libmyris
3. Как да използвате Libmyris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Libmyris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Libmyris и за какво се използва

Libmyris съдържа активното вещество адалимумаб

Libmyris се използва за лечение на:

- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Плакетен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Crohn
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

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

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Libmyris намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Libmyris се използва за лечение на умерен до тежък ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Libmyris може да се използва и за лечение на тежък, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Libmyris може да забави увреждането на ставите, причинено от възпалителното заболяване, и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Libmyris трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите.

Libmyris се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти от 2 годишна възраст. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Вашият лекар ще реши дали Libmyris трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.

Libmyris се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит при пациенти от 6 годишна възраст. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

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.

Libmyris се използва за лечение на тежък анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Псориатичен артрит

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

Libmyris се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Libmyris може да забави увреждането на ставите, причинено от заболяването и може да им помогне да се движат по-

свободно. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Libmyris се използва за лечение на

- умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни и
- тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапиите не са действали много добре или не са подходящи

Гноен хидраденит

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

Libmyris 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

Libmyris може да намали броя на възлите и абсцесите, причинени от заболяването, и болката, която често се свързва със заболяването. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Болест на Crohn

Болестта на Crohn е възпалително заболяване на храносмилателния тракт.

Libmyris се използва за лечение на

- умерена до тежка болест на Crohn при възрастни и
- умерена до тежка болест на Crohn при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Libmyris се използва за лечение на

- умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Libmyris се използва за лечение на

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

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Libmyris действа, като намалява това възпаление.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Libmyris

Не използвайте Libmyris

- Ако сте алергични към адалимумаб или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекции, например висока температура, рани, чувство на умора, дентални проблеми.
- Ако имате умерена или тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

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

Алергични реакции

- Ако получите алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, хрипове, замаяност, подуване или обрив, не инжектирайте повече Libmyris и се свържете с Вашия лекар веднага, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително дълготрайна инфекция или инфекция в една част на тялото (например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете Libmyris. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- Може да получите инфекции по-лесно, докато получавате лечение с Libmyris. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
 - туберкулоза
 - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
 - тежка инфекция на кръвта (сепсис)В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате Libmyris за известно време.
- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиомикоза или бластомикоза) са много чести.

- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Ако сте на възраст над 65 години, може да има по-голяма вероятност да получите инфекции, докато приемате Libmyris. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание на признаците на инфекция, докато се лекувате с Libmyris. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Libmyris.
 - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Libmyrisадалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Libmyris. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да бъдат записани във Вашата **напомняща карта на пациента**.
 - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
 - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Кажете на Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активен HBV или ако мислите, че може да сте изложени на риск от получаване на HBV.
 - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). При хора, които носят HBV, адалимумаб може да причини активиране на вируса отново.
 - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургични или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че вземате Libmyris. Вашият лекар може да препоръча временно прекратяване на Libmyris.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга изолиращия слой около нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате или да продължите да получавате Libmyris. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката, изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Някои ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават, докато приемате Libmyris.
 - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
 - Препоръчва се на децата, ако е възможно, да бъдат направени всички планирани ваксинации за тяхната възраст, преди да започнат лечение с Libmyris.

- Ако сте приемали Libmyris, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Libmyris, която сте получили по време на бременността. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Libmyris по време на бременността Ви, за да могат да решат кога Вашето бебе трябва да получи каквато и да било ваксина.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте лекувани с Libmyris, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно наблюдавано от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате Libmyris.

Повишена температура, синини, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не изчезва, получите леки синини или много лесно кървите или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни пациенти, приемащи адалимумаб или други TNF блокери.
 - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са имали заболяването от дълго време, може да имат по-висок от средния риск от лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък).
 - Ако приемате Libmyris, рискът от лимфом, левкемия или други видове рак може да се увеличи. В редки случаи се наблюдава нечест и тежък тип лимфом при пациенти, приемащи Libmyrisадалимумаб. Някои от тези пациенти са лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
 - Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин с Libmyris.
 - Наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи адалимумаб.
 - Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- Има случаи на рак, различен от лимфом, при пациенти с специфичен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунно заболяване

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

Деца и юноши

- Ваксинации: ако е възможно, на децата трябва да бъдат направени всички ваксинации, преди да се използва Libmyris.

Други лекарства и Libmyris

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

Не трябва да приемате Libmyris с лекарства, съдържащи следните активни вещества поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Libmyris може да се взема заедно с:

- метотрексат
- определени модифициращи заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващо лекарство, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на бременност и да продължат употребата ѝ поне 5 месеца след последното лечение с Libmyris.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Libmyris трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.
- Според проучване за бременност, няма по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременност в сравнение с майки със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Libmyris може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Libmyris по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Libmyris по време на бременността Ви, преди бебето да получи каквато и да било ваксина. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Libmyris може да повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на колело или работа с машини. След приложението на Libmyris може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Libmyris съдържа натрий и полисорбат 80

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

Това лекарство съдържа 1 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Libmyris

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 Libmyris за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Libmyris с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозираш спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозираш спондилит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Libmytis. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Libmytis може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Libmytis, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате Libmytis 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо

Артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо

Плакетен псориазис		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече	Първа доза 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки

Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши на възраст от 12 до 17 години, с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Libmyris 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Crohn		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.*

*Libmyris се предлага само като 40 mg предварително напълнена спринцовка, 40 mg предварително напълнена писалка, 80 mg предварително напълнена спринцовка и 80 mg предварително напълнена писалка. По този начин не е възможно да се прилага Libmyris на пациенти, които се нуждаят от доза, по-малка от пълна доза 40 mg.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg	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.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече	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.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увент		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Libmyris. Libmyris може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло най-малко 30 kg	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Libmyris да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

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

Подробни указания относно това как да инжектирате Libmyris са дадени в точка 7, „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Libmyris

Ако случайно инжектирате Libmyris по-често от указаното от Вашия лекар или фармацевт, обадете се на Вашия лекар или фармацевт и кажете, че сте приели повече. Винаги носете със себе си външната картонена опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Libmyris

Ако забравите да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Libmyris веднага щом се сетите. След това вземете следващата си доза, както бихте я взели в първоначално планирания ден, ако не бяхте забравили дадена доза.

Ако сте спрели употребата на Libmyris

Решението да спрете да използвате Libmyris трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето странични ефекти са леки до умерени. Някои обаче може да са сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Libmyris.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с адалимумаб:

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

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, подуване, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- компресия на корена на нерва (включително болка в долната част на гърба и болка в крака)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- синдром на сика (включително сухота в очите и сухота в устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис

- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кръвене или появата на синини
- нарушено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланома
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- инсулт
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- необичайно разрушаване на мускулите
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

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

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза

- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- сарком на Капоши, рядко раково заболяване, свързано с инфекция с човешки херпес вирус 8. Саркомът на Капоши най-често се появява като лилави лезии по кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои странични ефекти, наблюдавани при адалимумаб, може да нямат симптоми и могат да бъдат открити само чрез кръвни изследвания. Те включват:

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

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

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

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Libmyris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

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

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Libmyris предварително напълнена писалка за еднократна употреба Libmyris може да се съхранява при 20 до 25 °C за максимален период до 30 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение при 20 °C до 25 °C, писалката **трябва да се използва в рамките на 30 дни или да се изхвърли**, дори ако е върната в хладилника.

Трябва да запишете датата, на която писалката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Libmyris

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са натриев хлорид, захароза, полисорбат 80 (E 433), вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH)

Как изглежда Libmyris и какво съдържа опаковката

Libmyris 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага като 0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена инжекционна система на основата на игла (автоинжектор), съдържаща предварително напълнена спринцовка от стъкло с фиксирана игла и глава на буталото (бромобутилова гума). Писалката е ръчно, механично инжекционно устройство за еднократна употреба и изхвърляне.

Всяка опаковка съдържа 1, 2 или 6 предварително напълнена(и) писалка(и), опакована(и) в блистер, с 1, 2 или 6 тампон(а) със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Libmyris може да се предлага като предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

Производители

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Германия

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Исландия

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

BioARS Therapeutics A.E.
Τηλ: +30 210 7717598

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

7. Указания за употреба

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

**Libmyris (адалимумаб) предварително напълнена писалка
40 mg/0,4 ml инжекционен разтвор, за подкожно приложение**

**Прочетете внимателно тези указания за употреба, преди да използвате Libmyris
предварително напълнена писалка за еднократна употреба Libmyris**

Преди инжектиране

Вашият доставчик на здравни услуги трябва да Ви покаже как да използвате Libmyris предварително напълнена писалка за еднократна употреба Libmyris, преди да я приложите за първи път.

Ако в миналото сте използвали други предлагани на пазара писалки с адалимумаб, с тази писалка се борави различно от другите. Моля, прочетете изцяло тези указания за употреба, за да разберете как правилно да използвате Libmyris предварително напълнена писалка Libmyris преди инжектиране.

Важна информация

Не използвайте писалката и се обадете на Вашия доставчик на здравни услуги или фармацевт, ако

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици;
- срокът на годност е изтекъл;
- писалката е била оставена на пряка слънчева светлина;
- писалката е била изпусната или смачкана.

Не сваляйте прозрачната капачка до момента непосредствено преди инжектирането. Съхранявайте Libmyris предварително напълнена писалка за еднократна употреба Libmyris на място, недостъпно за деца.

Прочетете указанията на всички страници, преди да използвате Libmyris предварително напълнена писалка за еднократна употреба Libmyris.

Libmyris предварително напълнена писалка Libmyris



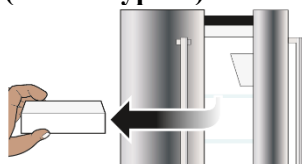
Как да съхранявам Libmyris предварително напълнена писалка за еднократна употреба Libmyris?

Съхранявайте Libmyris предварително напълнена писалка за еднократна употреба Libmyris в оригиналната картонена опаковка в хладилника между 2 °C и 8 °C. Ако е необходимо, например, когато пътувате, можете също да съхранявате Libmyris предварително напълнена писалка Libmyris при температура от 20 °C до 25 °C за период до **30 дни**.

Вижте точка 5 в листовката за повече подробности.

СТЪПКА 1: Извадете Libmyris предварително напълнена писалка Libmyris от хладилника и я оставете да се затопли при температура 20 °C до 25 °C за 15 до 30 минути преди инжектиране

Стъпка 1а. Извадете Libmyris предварително напълнена писалка Libmyris от хладилника (вж. Фигура А).



Стъпка 1б. Оставете Libmyris предварително напълнена писалка Libmyris да се затопли при температура 20 °C до 25 °C за 15 до 30 минути преди инжектиране (вж. Фигура Б).



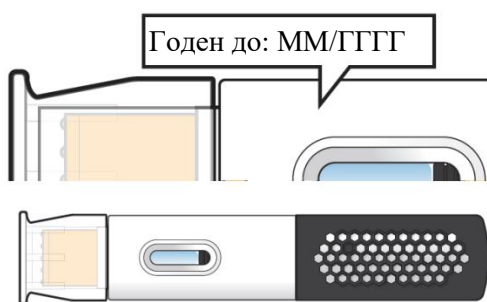
Фигура Б

- **Не** отстранявайте прозрачната капачка, докато Libmyris предварително напълнена писалка Libmyris достигне температура от 20°C до 25°C.
- **Не** затопляйте Libmyris предварително напълнена писалка Libmyris по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е била замразявана (дори и да е размразена).

СТЪПКА 2: Проверете срока на годност, съберете консумативите и измийте ръцете си

Стъпка 2а. Проверете срока на годност върху етикета на Libmyris предварително напълнена писалка Libmyris (вж. Фигура В).

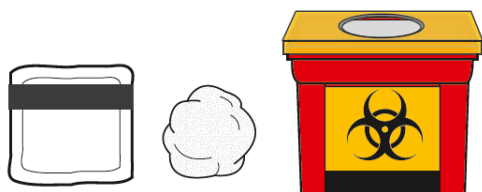
Не използвайте Libmyris предварително напълнена писалка Libmyris, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.



Фигура В

Стъпка 2б. Поставете върху чиста и гладка повърхност (вж. Фигура Г):

- 1 Libmyris предварително напълнена писалка Libmyris и тампон със спирт
- 1 памучен тампон или марля (не са включени)
- Устойчив на пробиване контейнер за изхвърляне на остри предмети (не е включен).
Вижте Стъпка 9 в края на тези указания за употреба за това как да изхвърлите (унищожите) своята Libmyris предварително напълнена писалка Libmyris.



Фигура Г

Стъпка 2в. Измийте и подсушете ръцете си (вж. Фигура Д).

Тампон
със спирт

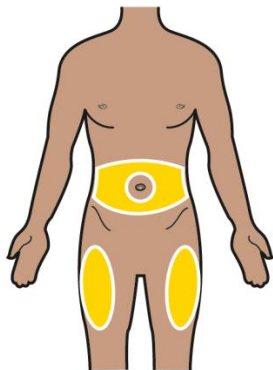


Фигура Д

СТЪПКА 3: Изберете и почистете мястото на инжектиране

Стъпка 3а. Изберете място за инжектиране (вж. Фигура Е):

- На предната повърхност на бедрото или
- На корема най-малко на 5 см разстояние от пъпа
- Най-малко на 3 см от последното място на инжектиране



Фигура Е

Стъпка 3б. Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона със спирт (вж. Фигура Ж).



Фигура Ж

Не инжектирайте през дрехите

Не инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориазични плаки.

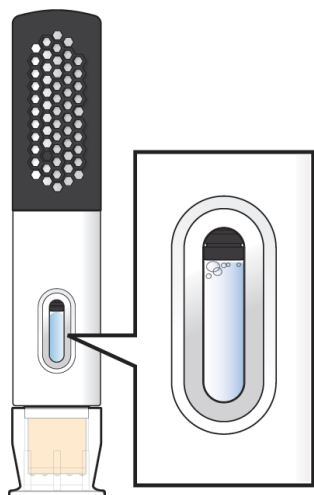
СТЪПКА 4: Проверете лекарството в контролното прозорче

Стъпка 4а. Дръжте предварително напълнената писалка с Libtugis със сивата зона на хващане на тялото, насочена нагоре. Проверете контролното прозорче (вж. Фигура 3).

- Нормално е в прозорчето да има 1 или повече мехурчета.
- Уверете се, че течността е бистра и безцветна.

Не използвайте Libtugis предварително напълнена писалка, ако течността е мътна или съдържа частички.

Не използвайте Libmyris предварително напълнена писалка, ако е била изпускана или смачкана.



Фигура 3

Не използвайте предварително напълнената писалка с Libmyris, ако течността е мътна или съдържа частици.

Не използвайте предварително напълнената писалка с Libmyris, ако е била изпускана или смачкана.

СТЪПКА 5: Свалете прозрачната капачка

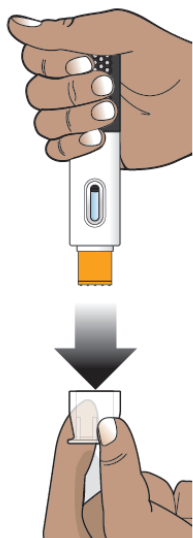
Стъпка 5а. Издърпайте прозрачната капачка (вж. Фигура И).

Нормално е да видите няколко капки течност да изтичат от иглата.

Стъпка 5б. Изхвърлете прозрачната капачка.

Не поставяйте прозрачната капачка отново върху писалката. Това може да повреди иглата. Писалката е готова за употреба след сваляне на прозрачната капачка.

Стъпка 5в. Завъртете Libmyris предварително напълнена писалка Libmyristака, че оранжевият предпазител на иглата да сочи към мястото на инжектиране.



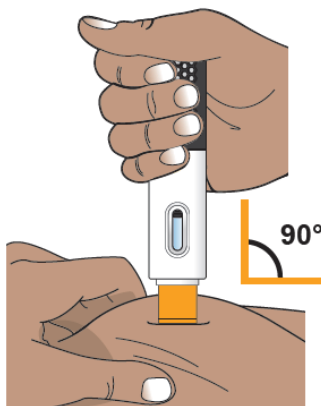
Фигура И

СТЪПКА 6: Захванете кожата и поставете Libmyris предварително напълнена писалкаLibmyris над мястото на инжектиране

Стъпка 6а. Стиснете кожата на мястото на инжектиране, за да повдигнете участъка и я задръжте здраво.

Стъпка 6б. Поставете оранжевия предпазител на иглата под прав ъгъл (90°) спрямо мястото на инжектиране (вж. Фигура Й).

Дръжте писалката така, че да можете да виждате контролното прозорче.



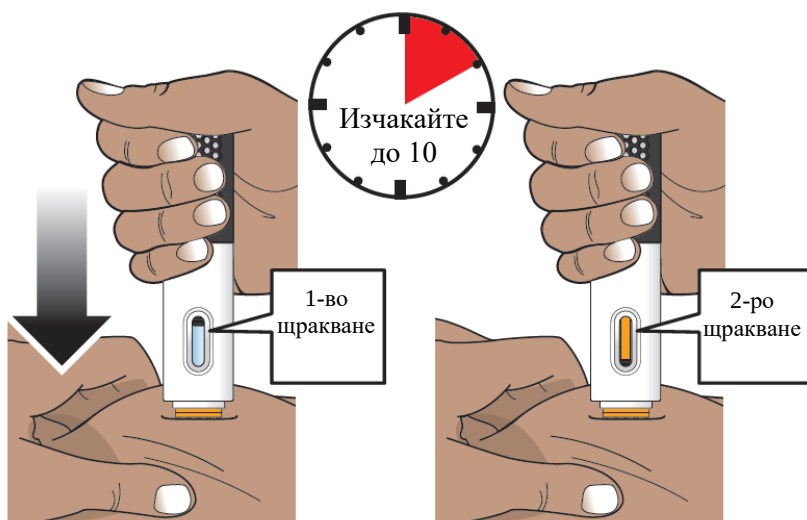
Фигура Й

СТЪПКА 7: Поставете инжекцията

Стъпка 7а. Натиснете и продължете да притискате писалката надолу към мястото на инжектиране (вж. Фигура К).

- Първото „щракване“ ще сигнализира за началото на инжектирането (вж. Фигура К). След първото „щракване“ може да минат до 10 секунди до приключването.
- Продължете да притискате писалката надолу към мястото на инжектиране.
- Инжектирането е приключило, когато оранжевият индикатор престане да се движи и може да чуете второ „щракване“ (вж. Фигура Л).

Не повдигайте и не спирайте натиска върху мястото на инжектиране, докато се уверите, че инжекцията е завършена.



Фигура К

Фигура Л

СТЪПКА 8: Извадете с Libmyris предварително напълнена писалка с Libmyris внимателно от кожата

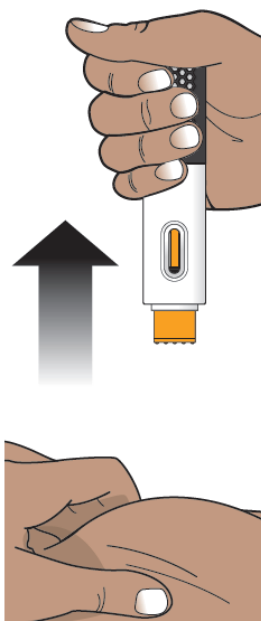
Стъпка 8а. Когато инжектирането приключи, бавно изтеглете Libmyris предварително напълнена писалка от кожата. Оранжевият предпазител на иглата ще покрие върха ѝ (вж. Фигура М).

Ако на мястото на инжектиране има повече от няколко капки течност, свържете се с Вашия доставчик на здравни услуги за помощ.

Стъпка 8б. След като инжектирането е приключило, поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

Не разтривайте.

Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално.



Фигура М

СТЪПКА 9: Как да изхвърля използваната предварително напълнена писалка с Libmyris?

Стъпка 9а. Поставете използваните писалки, спринцовки и остри предмети в контейнер за остри предмети веднага след употреба (вж. Фигура Н).

Не изхвърляйте писалката в битовите отпадъци.

Стъпка 9б. Прозрачната капачка, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, както и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Ако нямате контейнер за изхвърляне на остри предмети, можете да използвате домакински контейнер, който е:

- от здрава пластмаса,
- може да бъде затворен с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, в който не могат да проникнат остри предмети,
- изправен и стабилен по време на употреба,
- устойчив на течове и
- правилно етикетирани, за да предупреждава за опасни отпадъци в контейнера.

Когато контейнерът Ви за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, ще трябва да следвате местните насоки за правилния начин за освобождаване на Вашия контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Не изхвърляйте използвания контейнер за остри предмети в битовите си отпадъци.

Не рециклирайте използвания си контейнер за остри предмети.



Фигура Н

Листовка: Информация за пациента

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимумаб

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате Libmyris и по време на лечението с Libmyris. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента у себе си по време на Вашето лечение и 4 месеца след последната Ви инжекция с Libmyris**.
- 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 Libmyris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Libmyris
3. Как да използвате Libmyris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Libmyris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Libmyris и за какво се използва

Libmyris съдържа активното вещество адалимумаб

Libmyris се използва за лечение на:

- Ревматоиден артрит
- Плакaten псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Crohn
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

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

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Libmyris намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Libmyris се използва за лечение на умерен до тежък ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства,

като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Libmyris може да се използва и за лечение на тежък, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Libmyris може да забави увреждането на ставите, причинено от възпалителното заболяване, и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Libmyris трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Libmyris се използва за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни.

Гноен хидраденит

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

Libmyris 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.

Libmyris може да намали броя на възлите и абсцесите, причинени от заболяването, и болката, която често се свързва със заболяването. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Болест на Crohn

Болестта на Crohn е възпалително заболяване на храносмилателния тракт.

Libmyris се използва за лечение на

- умерена до тежка болест на Crohn при възрастни и
- умерена до тежка болест на Crohn при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Libmyris се използва за лечение на

- умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Libmyris се използва за лечение на

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

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Libmyris действа, като намалява това възпаление. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Libmyris

Не използвайте Libmyris

- Ако сте алергични към адалимумаб или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекции, например висока температура, рани, чувство на умора, дентални проблеми.
- Ако имате умерена или тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

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

Алергични реакции

- Ако получите алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, хрипове, замаяност, подуване или обрив, не инжектирайте повече Libmyris и се свържете с Вашия лекар веднага, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително дълготрайна инфекция или инфекция в една част на тялото (например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете Libmyris. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- Може да получите инфекции по-лесно, докато получавате лечение с Libmyris. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
 - туберкулоза
 - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
 - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате Libmyris за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Ако сте на възраст над 65 години, може да има по-голяма вероятност да получите инфекции, докато приемате Libmyris. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание на признаците на инфекция, докато се лекувате с Libmyris. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза.

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Libmyris.
 - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Libmyrisадалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Libmyris. Това ще включва щателна медицинска оценка, включително Вашата медицинска история и подходящи скринингови изследвания (например рентгенография на гръден кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да бъдат записани във Вашата **напомняща карта на пациента**.
 - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
 - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Кажете на Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активен HBV или ако мислите, че може да сте изложени на риск от получаване на HBV.
 - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). При хора, които носят HBV, адалимумаб може да причини активиране на вируса отново.
 - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургични или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че вземате Libmyris. Вашият лекар може да препоръча временно прекратяване на Libmyris.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга изолиращия слой около нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате или да продължите да получавате Libmyris. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката, изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Някои ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават, докато приемате Libmyris.
 - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
 - Препоръчва се на децата, ако е възможно, да бъдат направени всички планирани ваксинации за тяхната възраст, преди да започнат лечение с Libmyris.
 - Ако сте приемали Libmyris, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Libmyris, която сте получили по време на бременността. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Libmyris по време на бременността Ви, за да могат да решат кога Вашето бебе трябва да получи каквато и да било ваксина.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте лекувани с Libmyris, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно наблюдавано от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате Libmyris.

Повишена температура, синини, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не изчезва, получите леки синини или много лесно кървите или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни пациенти, приемащи адалимумаб или други TNF блокери.
 - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са имали заболяването от дълго време, може да имат по-висок от средния риск от лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък).
 - Ако приемате Libmyris, рискът от лимфом, левкемия или други видове рак може да се увеличи. В редки случаи се наблюдава нечест и тежък тип лимфом при пациенти, приемащи Libmyrisадалимумаб. Някои от тези пациенти са лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
 - Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин с Libmyris.
 - Наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи адалимумаб.
 - Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- Има случаи на рак, различен от лимфом, при пациенти с специфичен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунно заболяване

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

Деца и юноши

- Ваксинации: ако е възможно, на децата трябва да бъдат направени всички ваксинации, преди да се използва Libmytis.

Други лекарства и Libmytis

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

Не трябва да приемате Libmytis с лекарства, съдържащи следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Libmytis може да се взема заедно с:

- метотрексат
- определени модифициращи заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващо лекарство, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на бременност и да продължат употребата ѝ поне 5 месеца след последното лечение с Libmytis.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Libmytis трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.
- Според проучване за бременност, няма по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременност в сравнение с майки със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Libmytis може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Libmytis по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Libmytis по време на бременността Ви, преди бебето да получи каквато и да било ваксина. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Libmytis може да повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на колело или работа с машини. След приложението на Libmytis може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Libmytis съдържа натрий и полисорбат 80

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

Това лекарство съдържа 1 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Libmyris

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 Libmyris за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Libmyris с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Libmyris. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Libmyris може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Libmyris, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате Libmyris 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Плакатен псориазис		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, което започва една седмица след първата доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от доза 80 mg (една инжекция по 80 mg) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши на възраст от 12 до 17 години, с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Libmyris 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Crohn		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една инжекция 80 mg), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише 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) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Libmyris 80 mg предварително напълнената спринцовка Libmyris не трябва да се използва при деца или юноши с тегло под 40 kg при болест на Crohn, тъй като не е възможно да се прилагат дози под 80 mg.	

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	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) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg	Първоначална доза 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от 40 mg (една инжекция 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече	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) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, което започва една седмица след първата доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Libmyris. Libmyris може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Libmyris да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

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

Подробни указания относно това как да инжектирате Libmyris са дадени в точка 7 „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Libmyris

Ако случайно инжектирате Libmyris по-често от указаното от Вашия лекар или фармацевт, обадете се на Вашия лекар или фармацевт и кажете, че сте приели повече. Винаги носете със себе си външната картонена опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Libmyris

Ако забравите да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Libmyris веднага щом се сетите. След това вземете следващата си доза, както бихте я взели в първоначално планирания ден, ако не бяхте забравили дадена доза.

Ако сте спрели употребата на Libmyris

Решението да спрете да използвате Libmyris трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето странични ефекти са леки до умерени. Някои обаче може да са сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Libmyris.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с адалимумаб:

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

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, подуване, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка

- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- компресия на корена на нерва (включително болка в долната част на гърба и болка в крака)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- синдром на сика (включително сухота в очите и сухота в устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- нарушено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланом
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- инсулт
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- необичайно разрушаване на мускулите
- системен лупус еритематозес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

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

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилеи-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция

- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- сарком на Капоши, рядко раково заболяване, свързано с инфекция с човешки херпес вирус 8. Саркомът на Капоши най-често се появява като лилави лезии по кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои странични ефекти, наблюдавани при адалимумаб, може да нямат симптоми и могат да бъдат открити само чрез кръвни изследвания. Те включват:

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

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

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

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Libmyris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

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

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Libmyris предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба Libmyris може да се съхранява при 20 до 25 °C за максимален период до 30 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение при 20 °C до 25 °C, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 30-те дни или да се изхвърли**, дори ако е върната в хладилника.

Трябва да запишете датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Libmyris

- Активното вещество е адалимумаб.
- Другите съставки са натриев хлорид, захароза, полисорбат 80 (E 433), вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH)

Как изглежда Libmyris и какво съдържа опаковката

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата се предлага като стерилен разтвор на 80 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтворител. Libmyris предварително напълнена спринцовка Libmyris е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб.

Всяка опаковка съдържа 1 предварително напълнената спринцовка, опакована в блистер, с 1 тампон, напоен със спирт.

Притежател на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

Производители

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Германия

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102

Исландия

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

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

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

BioARS Therapeutics A.E.
Τηλ: +30 210 7717598

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

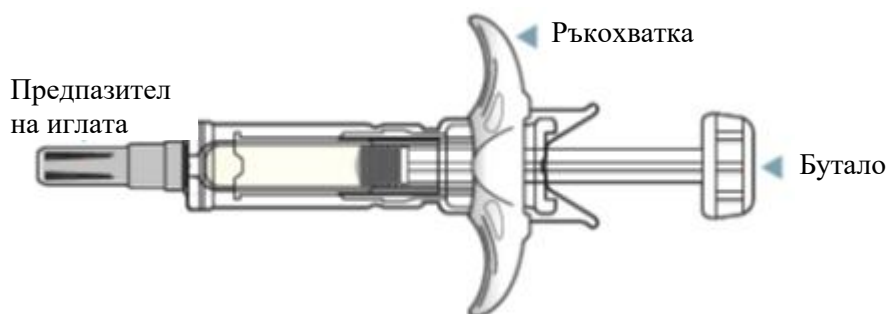
7. Указания за употреба

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Libmyris (адалимумаб) предварително напълнена спринцовка
80 mg/0,8 ml инжекционен разтвор, за подкожно приложение

Прочетете внимателно тези указания за употреба, преди да използвате Libmyris предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба Libmyris

Libmyris предварително напълнена спринцовка



Важна информация, която трябва да знаете, преди да инжектирате Libmyris предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба Libmyris

Важна информация:

- Само за подкожна инжекция
- **Не** използвайте спринцовката и се обадете на Вашия доставчик на здравни услуги или фармацевт, ако:
 - течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици;
 - срокът на годност е изтекъл;
 - течността е била замразявана (дори и да е размразена) или излагана на пряка слънчева светлина;
 - предварително напълнената спринцовка е била изпускана или смачкана.
- Не сваляйте предпазителя на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Съхранявайте Libmyris на място, недостъпно за деца.
- Вижте точка 5 в листовката за това как да съхранявате Libmyris предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба Libmyris.

Преди инжектиране:

Вашият доставчик на здравни услуги трябва да Ви покаже как да използвате Libmyris предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба Libmyris, преди да я приложите за първи път.

Текуща употреба на спринцовка с адалимумаб:

Дори ако в миналото сте използвали други предлагани на пазара спринцовки с адалимумаб, моля, прочетете изцяло указанията, за да разберете как да използвате това устройство правилно, преди да се опитате да инжектирате.

Имате ли въпроси относно използването на Libmyris предварително напълнена спринцовка Libmyris?

Говорете с Вашия доставчик на здравни услуги, ако имате някакви въпроси.

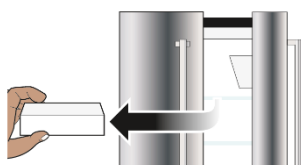
Подготовка за инжектиране на Libmyris предварително напълнена спринцовкаLibmyris

СТЪПКА 1: Извадете спринцовката от хладилника и я оставете да се затопли до 20 °C до 25 °C за 15-30 минути

1.1 Извадете Libmyris от хладилника (вж. Фигура А).

1.2 Оставете Libmyris да се затопли при температура 20 °C до 25 °C в продължение на 15 до 30 минути преди инжектиране (вж. Фигура Б).

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Libmyris достигне 20 °C до 25 °C.
- **Не** затопляйте Libmyris по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е била замразявана (дори и да е размразена).



Фигура А



Фигура Б

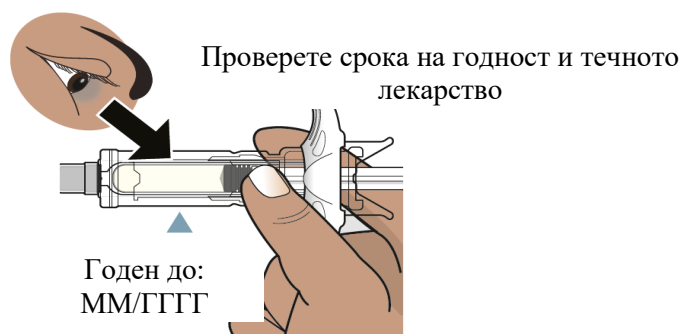
СТЪПКА 2: Проверете срока на годност и течното лекарство

2.1 Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка (вж. Фигура В).

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

2.2 Проверете течното лекарство в спринцовката, за да се уверите, че е бистро и безцветно (Фигура В).

- **Не** използвайте спринцовката и се обадете на Вашия доставчик на здравни услуги или фармацевт, ако: течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици.

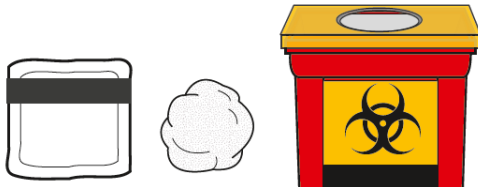


Фигура В

СТЪПКА 3: Съберете консумативите и измийте ръцете си

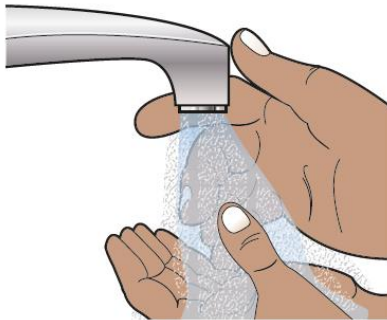
3.1 Поставете върху чиста и гладка повърхност (вж. Фигура Г):

- 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба и тампон със спирт
- 1 памучен тампон или марля (не са включени)
- Устойчив на пробиване контейнер за изхвърляне на остри предмети (не е включен). Вж. Стъпка 9.



Фигура Г

3.2 Измийте и подсушете ръцете си (вж. Фигура Д).



Фигура Д

Инжектиране на Libmyris предварително напълнена спринцовкаLibmyris

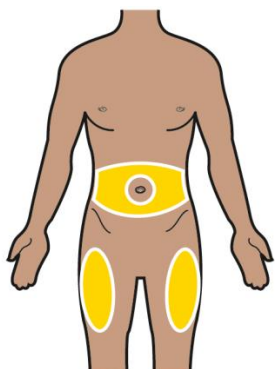
СТЪПКА 4: Изберете и почистете мястото на инжектиране

4.1 Изберете място на инжектиране (вж. Фигура Е):

- На предната повърхност на бедрото или
- На корема най-малко на 5 cm разстояние от пъпа.
- Различно от последното Ви място на инжектиране (най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране).

4.2 Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона със спирт.

- Не инжектирайте през дрехите.
- Не инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориаични плаки.



Фигура Е



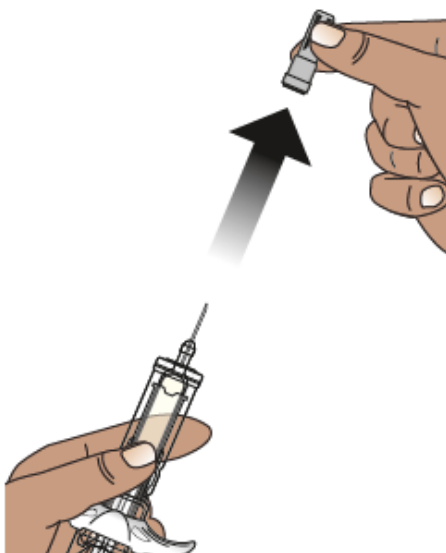
Фигура Ж

СТЪПКА 5: Свалете предпазителя на иглата

5.1 Захванете предварително напълнената спринцовка с едната ръка (вж. Фигура 3).

5.2 С другата ръка внимателно издърпайте нагоре предпазителя на иглата (вж. Фигура 3).

- Изхвърлете предпазителя на иглата.
- Не го поставяйте отново.
- Не докосвайте иглата с пръсти и не позволявайте иглата да се докосне до нищо.
- Дръжте предварително напълнената спринцовка с иглата нагоре. Може да видите въздух в предварително напълнената спринцовка. Бавно натиснете буталото, за да изкарате въздуха от иглата.
- Възможно е да видите капка течност в края на иглата. Това е нормално.



Фигура 3

СТЪПКА 6: Вземете спринцовката и захванете кожата

6.1 Дръжте корпуса на предварително напълнената спринцовка в едната ръка между палеца и показалеца, както се държи молив (вж. Фигура И). Никога не дърпайте буталото назад.

6.2 Леко стиснете (защипете) областта на почистената кожа на мястото на инжектиране (корема или бедрото) с другата си ръка (вж. Фигура Й). Дръжте кожата здраво.



Фигура И



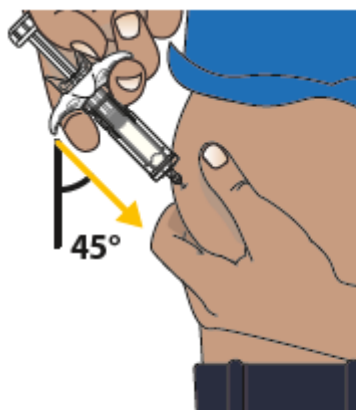
Фигура Й

СТЪПКА 7: Инжектирайте лекарството

7.1 Вкарайте иглата в захванатата кожа под ъгъл от около 45 градуса с бързо движение, подобно на хвърляне на стреличка (вж. Фигура К).

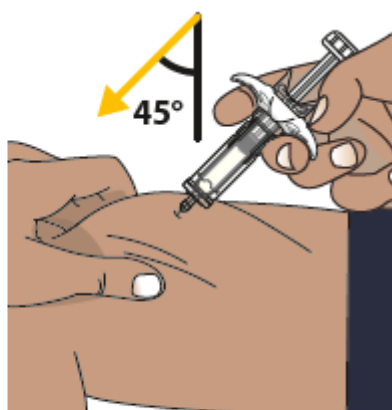
- След като иглата е вътре, отпуснете кожата.

7.2 Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и предварително напълнената спринцовка се изпразни (вж. Фигура Л).



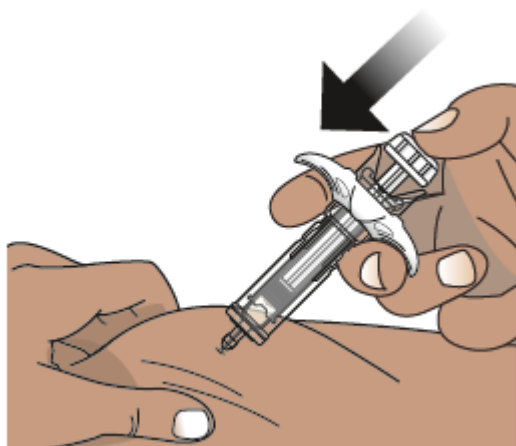
Корем

или



Бедро

Фигура К



Фигура Л

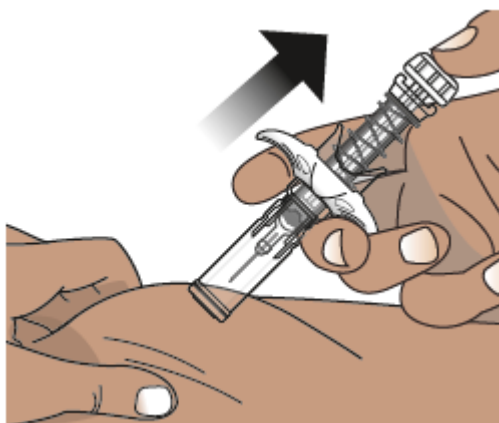
СТЪПКА 8: Оставете предварително напълнената спринцовка да изтегли иглата от кожата

8.1 Бавно повдигнете пръста си от буталото. Буталото ще се придвижи нагоре с пръста Ви и ще изтегли иглата от мястото на инжектиране в предпазителя на иглата (вж. Фигура М).

- Иглата няма да се изтегли, докато не бъде инжектирана цялата течност. Ако мислите, че не сте приложили цялата доза, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Нормално е да видите пружина около буталото, след като иглата е изтеглена.

8.2 След като инжектирането е приключило, поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте.
- Леко кръвене на мястото на инжектиране е нормално.



Фигура М

Изхвърляне на Libmyris предварително напълнена спринцовка Libmyris

СТЪПКА 9: Изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за остри предмети

9.1 Поставете използваните игли, спринцовки и остри предмети в контейнер за остри предмети веднага след употреба (вж. Фигура Н).

- **Не** изхвърляйте (унищожавайте) освободени игли и спринцовки в битовите отпадъци

9.2 Предпазителят на иглата, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, както и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.



Фигура Н

Допълнителна информация за изхвърляне

- Ако нямате контейнер за изхвърляне на остри предмети, можете да използвате домакински контейнер, който е:
 - от здрава пластмаса,
 - може да бъде затворен с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, в който не могат да проникнат остри предмети,
 - изправен и стабилен по време на употреба,
 - устойчив на течове и
 - правилно етиктиран, за да предупреждава за опасни отпадъци в контейнера.

Когато контейнерът Ви за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, ще трябва да следвате местните насоки за правилния начин за изхвърлянето на Вашия контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Не изхвърляйте използвания контейнер за остри предмети в битовите си отпадъци. **Не** рециклирайте използвания си контейнер за остри предмети.

Ако имате някакви въпроси, свържете се с Вашия доставчик на здравни услуги за помощ.

Листовка: Информация за пациента

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка адалимумаб

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате Libmyris и по време на лечението с Libmyris. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента у себе си по време на Вашето лечение и 4 месеца след последната Ви инжекция с Libmyris.**
- 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 Libmyris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Libmyris
3. Как да използвате Libmyris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Libmyris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Libmyris и за какво се използва

Libmyris съдържа активното вещество адалимумаб

Libmyris се използва за лечение на:

- Ревматоиден артрит
- Плакaten псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Crohn
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Libmyris, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Libmyris намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Libmyris се използва за лечение на умерен до тежък ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат предписани други модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Libmyris може да се използва и за лечение на тежък, активен и прогресивен ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Libmyris може да забави увреждането на ставите, причинено от възпалителното заболяване, и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Libmyris трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Libmyris се използва за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Libmyris се използва за лечение на

- умерен до тежък гнойен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гнойен хидраденит при юноши на възраст от 12 до 17 години.

Libmyris може да намали броя на възлите и абсцесите, причинени от заболяването, и болката, която често се свързва със заболяването. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Болест на Crohn

Болестта на Crohn е възпалително заболяване на храносмилателния тракт.

Libmyris се използва за лечение на

- умерена до тежка болест на Crohn при възрастни и
- умерена до тежка болест на Crohn при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Libmyris се използва за лечение на

- умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Libmyris се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца с хроничен неинфекциозен увеит на възраст над 2 години, с възпаление, засягащо предната част на окото.

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Libmyris действа, като намалява това възпаление. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Libmyris.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Libmyris

Не използвайте Libmyris

- Ако сте алергични към адалимумаб или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да кажете на Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекции, например висока температура, рани, чувство на умора, дентални проблеми.
- Ако имате умерена или тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Libmyris.

Алергични реакции

- Ако получите алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, хрипове, замаяност, подуване или обрив, не инжектирайте повече Libmyris и се свържете с Вашия лекар веднага, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително дълготрайна инфекция или инфекция в една част на тялото (например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете Libmyris. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- Може да получите инфекции по-лесно, докато получавате лечение с Libmyris. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
 - туберкулоза
 - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
 - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате Libmyris за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Ако сте на възраст над 65 години, може да има по-голяма вероятност да получите инфекции, докато приемате Libmyris. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание на признаците на инфекция, докато се лекувате с Libmyris. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза.

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Libmyris.
 - 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 Libmyris. Това ще включва щателна медицинска оценка, включително Вашата медицинска история и подходящи скринингови изследвания (например рентгенография на гръден кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да бъдат записани във Вашата **напомняща карта на пациента**.
 - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
 - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Кажете на Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активен HBV или ако мислите, че може да сте изложени на риск от получаване на HBV.
 - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). При хора, които носят HBV, адалимумаб може да причини активиране на вируса отново.
 - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургични или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че вземате Libmyris. Вашият лекар може да препоръча временно прекратяване на Libmyris.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга изолиращия слой около нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате или да продължите да получавате Libmyris. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката, изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Някои ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават, докато приемате Libmyris.
 - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
 - Препоръчва се на децата, ако е възможно, да бъдат направени всички планирани ваксинации за тяхната възраст, преди да започнат лечение с Libmyris.
 - Ако сте приемали Libmyris, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Libmyris, която сте получили по време на бременността. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Libmyris по време на бременността Ви, за да могат да решат кога Вашето бебе трябва да получи каквато и да било ваксина.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и сте лекувани с Libmyris, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно наблюдавано от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате Libmyris.

Повишена температура, синини, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не изчезва, получите леки синини или много лесно кървите или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни пациенти, приемащи адалимумаб или други TNF блокери.
 - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са имали заболяването от дълго време, може да имат по-висок от средния риск от лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък).
 - Ако приемате Libmyris, рискът от лимфом, левкемия или други видове рак може да се увеличи. В редки случаи се наблюдава нечест и тежък тип лимфом при пациенти, приемащи адалимумаб. Някои от тези пациенти са лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
 - Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин с Libmyris.
 - Наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи адалимумаб.
 - Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своя външен вид, информирайте Вашия лекар.
- Има случаи на рак, различен от лимфом, при пациенти с специфичен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунно заболяване

- В редки случаи лечението с Libmyris може да доведе до лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашия лекар, ако се появят симптоми като упорит необясним обрив, висока температура, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: ако е възможно, на децата трябва да бъдат направени всички ваксинации, преди да се използва Libmyris.

Други лекарства и Libmyris

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не трябва да приемате Libmyris с лекарства, съдържащи следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Libmyris може да се взема заедно с:

- метотрексат
- определени модифициращи заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващо лекарство, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на бременност и да продължат употребата ѝ поне 5 месеца след последното лечение с Libmyris.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Libmyris трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.
- Според проучване за бременност, няма по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременност в сравнение с майки със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.
- Libmyris може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Libmyris по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за Вашата употреба на Libmyris по време на бременността Ви, преди бебето да получи каквато и да било ваксина. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Libmyris може да повлиява в малка степен способността за шофиране, каране на колело или работа с машини. След приложението на Libmyris може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Libmyris съдържа натрий и полисорбат 80

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0.2 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 1 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Libmyris

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 Libmyris за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Libmyris с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Libmyris. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Libmyris може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Libmyris, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате Libmyris 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Плакaten псориазис		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, което започва една седмица след първата доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от доза 80 mg (една инжекция по 80 mg) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши на възраст от 12 до 17 години, с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Libmyris 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Crohn		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една инжекция 80 mg), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише 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) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Libmyris 80 mg предварително напълнената спринцовка не трябва да се използва при деца или юноши с тегло под 40 kg при болест на Crohn, тъй като не е възможно да се прилагат дози под 80 mg.	

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	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) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg	Първоначална доза 80 mg (една инжекция 80 mg), последвана от 40 mg (една инжекция 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече	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) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате адалимумаб във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, което започва една седмица след първата доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Libmyris. Libmyris може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Libmyris да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Libmyris се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни указания относно това как да инжектирате Libmyris са дадени в точка 7 „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Libmyris

Ако случайно инжектирате Libmyris по-често от указаното от Вашия лекар или фармацевт, обадете се на Вашия лекар или фармацевт и кажете, че сте приели повече. Винаги носете със себе си външната картонена опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Libmyris

Ако забравите да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Libmyris веднага щом се сетите. След това вземете следващата си доза, както бихте я взели в първоначално планирания ден, ако не бяхте забравили дадена доза.

Ако сте спрели употребата на Libmyris

Решението да спрете да използвате Libmyris трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето странични ефекти са леки до умерени. Някои обаче може да са сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Libmyris.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с адалимумаб:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- реакции на мястото на инжектиране (включително болка, подуване, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка

- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- компресия на корена на нерва (включително болка в долната част на гърба и болка в крака)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- синдром на сика (включително сухота в очите и сухота в устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- нарушено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланом
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- инсулт
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- необичайно разрушаване на мускулите
- системен лупус еритематозес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилеи-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция

- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- сарком на Капоши, рядко раково заболяване, свързано с инфекция с човешки херпес вирус 8. Саркомът на Капоши най-често се появява като лилави лезии по кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои странични ефекти, наблюдавани при адалимумаб, може да нямат симптоми и могат да бъдат открити само чрез кръвни изследвания. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Libmyris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Libmyris предварително напълнена писалка за еднократна употреба може да се съхранява при 20 до 25 °C за максимален период до 30 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение при 20 °C до 25 °C, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 30-те дни или да се изхвърли**, дори ако е върната в хладилника.

Трябва да запишете датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не използвайте това лекарство, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Libmyris

- Активното вещество е адалимумаб.
- Другите съставки са натриев хлорид, захароза, полисорбат 80 (E 433), вода за инжекции, хлороводородна киселина (за корекция на pH), натриев хидроксид (за корекция на pH)

Как изглежда Libmyris и какво съдържа опаковката

Libmyris 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага като стерилен разтвор на 80 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена инжекционна система с игла (автоинжектор), съдържаща напълнена стъклена спринцовка с фиксирана игла с глава на буталото (бромбутилова гума). Писалката е ръчно, механично инжекционно устройство за еднократна употреба.

Libmyris предварително напълнена спринцовка е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб.

Всяка опаковка съдържа 1 или 3 предварително напълнени спринцовки, опаковани в блистер, с 1 или 3 тампона, напоени със спирт.

Притежател на разрешението за употреба

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Германия

Производители

Ivers-Lee CSM
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach
Германия

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Исландия

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα
BioARS Therapeutics A.E.
Τηλ: +30 210 7717598

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska
STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Указания за употреба

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

**Libmyris (адалимумаб) предварително напълнена писалка
80 mg/0,8 ml инжекционен разтвор, за подкожно приложение**

**Прочетете внимателно тези указания за употреба, преди да използвате Libmyris
предварително напълнена писалка за еднократна употреба**

Преди инжектиране:

Вашият доставчик на здравни услуги ще Ви покаже как да използвате Libmyris предварително напълнена писалка за еднократна употреба за първи път.

Ако сте използвали в миналото друг вид писалка с адалимумаб, която е на пазара, този вид писалка действа по различен начин от останалите. Прочетете изцяло тези инструкции за употреба, така че да разберете как да използвате правилно Libmyris предварително напълнена писалка преди да я приложите за първи път.

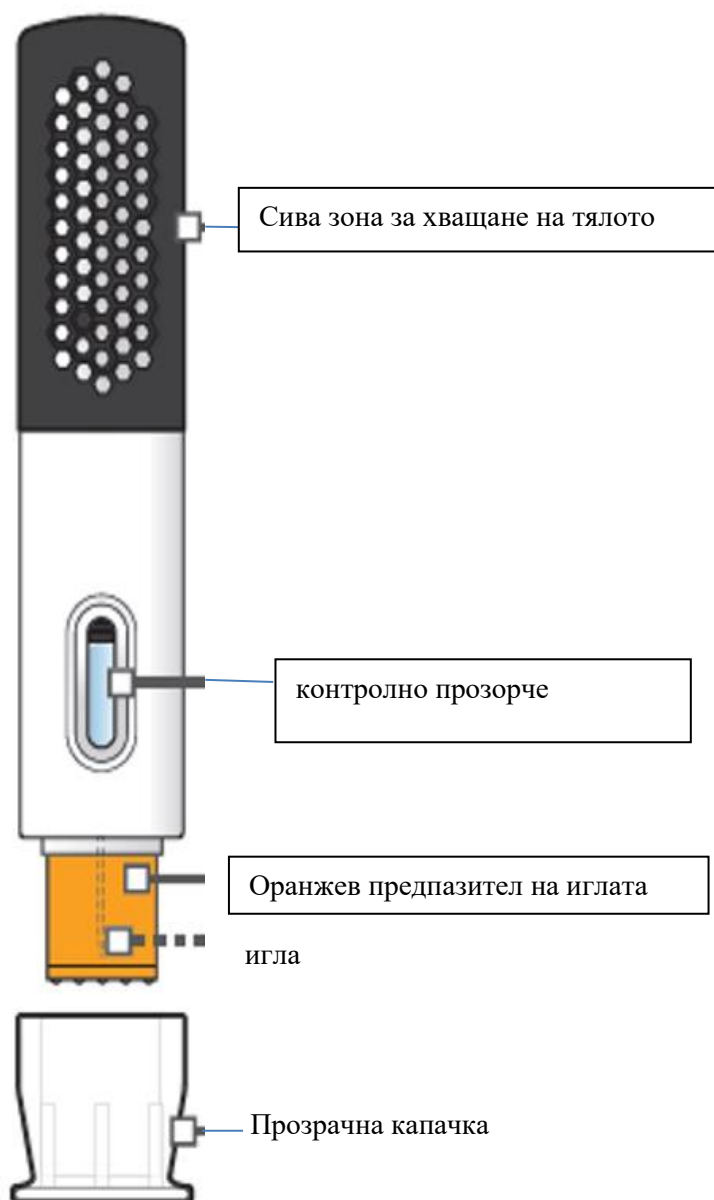
Важна информация:

- **Не** използвайте писалката и се обадете на Вашия доставчик на здравни услуги или фармацевт, ако:
 - течността е мътна, с променен цвят или съдържа частици;
 - срокът на годност е изтекъл;
 - писалката е излагана на пряка слънчева светлина
 - писалката е била изпускана или смачкана.

Не сваляйте капачката до момента непосредствено преди инжектирането. Libmyris предварително напълнена писалка за еднократна употреба трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Прочетете всяка страница от инструкцията преди първо инжектиране на Libmyris предварително напълнена писалка.

Libmyris предварително напълнена писалка



Как да съхранявате Libmyris предварително напълнена писалка за еднократна употреба?

Съхранявайте **Libmyris** предварително напълнената писалка в оригиналната картонена опаковка в хладилник при температура между 2 °C до 8 °C.

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Libmyris предварително напълнена писалка може да се съхранява при 20 до 25 °C за максимален период до 30.

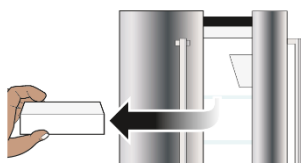
За повече информация, вижте точка 5 от листовката.

СТЪПКА 1: Извадете писалката от хладилника и я оставете да се затопли до 20 °C до 25 °C за 15-30 минути

Стъпка 1.а Извадете Libmyris предварително напълнена писалка от хладилника (вж. Фигура А).

Стъпка 1.б Оставете Libmyris предварително напълнена писалка да се затопли при температура 20 °C до 25 °C в продължение на 15 до 30 минути преди инжектиране (вж. Фигура Б).

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Libmytis предварително напълнена писалка достигне 20 °C до 25 °C.
- **Не** затопляйте Libmytis предварително напълнена писалка по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е била замразявана (дори и да е размразена).



Фигура А

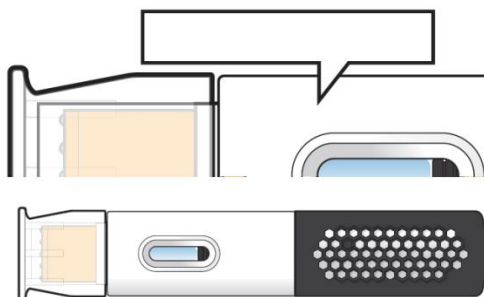


Фигура Б

СТЪПКА 2: Проверете срока на годност и течното лекарство

Стъпка 2.а Проверете срока на годност върху етикета на Libmytis предварително напълнената писалка (вж. Фигура В).

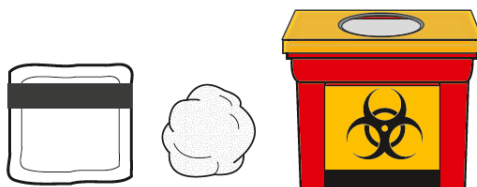
- **Не** използвайте Libmytis предварително напълнената писалка, ако срокът на годност е изтекъл.



Фигура В

Стъпка 2.б Поставете върху чиста и гладка повърхност (Фигура Г):

- 1 Libmytis® предварително напълнена писалка и тампон със спирт
- 1 памучен тампон или марля (не са включени)
- Устойчив на пробиване контейнер за изхвърляне на остри предмети (не е включен).
Вижте Стъпка 9 в края на тези указания за употреба за това как да изхвърлите (унищожите) своята Libmytis® предварително напълнена писалка.



Фигура Г

Стъпка 2в: Измийте и подсушете ръцете си (вж. Фигура Д):

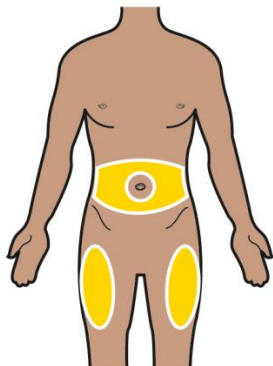


Фигура Д

СТЪПКА 3: Изберете и почистете мястото на инжектиране

Стъпка 3а: Изберете място за инжектиране (вж. Фигура Е):

- На предната повърхност на бедрото или
- На корема най-малко на 5 см разстояние от пъпа
- Най-малко на 3 см от последното място на инжектиране



Фигура Е

Стъпка 3б. Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона със спирт (вж. Фигура Ж).



Фигура Ж

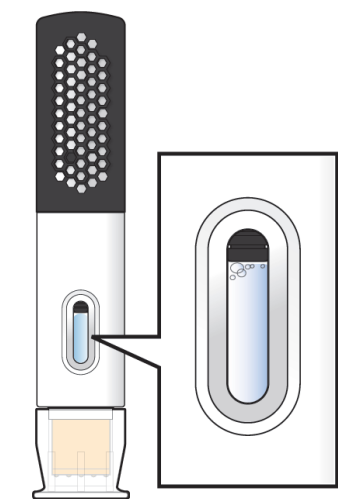
СТЪПКА 4: Проверете лекарството в контролното прозорче

Стъпка 4а. Дръжте предварително напълнената писалка с Libmugis със сивата зона на хващане на тялото, насочена нагоре. Проверете контролното прозорче (вж. Фигура 3).

- Нормално е в прозорчето да има 1 или повече мехурчета.
- Уверете се, че течността е бистра и безцветна.

Не използвайте Libmugis предварително напълнена писалка, ако течността е мътна или съдържа частички.

Не използвайте Libmugis предварително напълнена писалка, ако е била изпускана или смачкана.



Фигура 3

СТЪПКА 5: Свалете прозрачната капачка

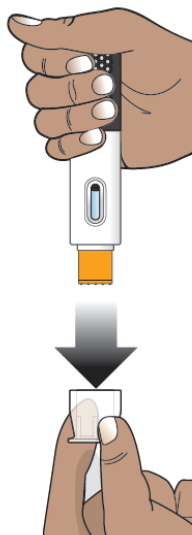
Стъпка 5а. Издърпайте прозрачната капачка (вж. Фигура И).

Нормално е да видите няколко капки течност да изтичат от иглата.

Стъпка 5б. Изхвърлете прозрачната капачка.

Не поставяйте прозрачната капачка отново върху писалката. Това може да повреди иглата. Писалката е готова за употреба след сваляне на прозрачната капачка.

Стъпка 5в. Завъртете Libmyris предварително напълнена писалка така, че оранжевият предпазител на иглата да сочи към мястото на инжектиране.



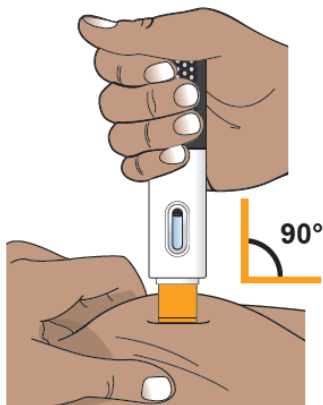
Фигура И

СТЪПКА 6: Захванете кожата и поставете Libmyris предварително напълнена писалка над мястото на инжектиране

Стъпка 6а. Стиснете кожата на мястото на инжектиране, за да повдигнете участъка и я задръжте здраво.

Стъпка 6б. Поставете оранжевия предпазител на иглата под прав ъгъл (90°) спрямо мястото на инжектиране (вж. Фигура Й).

Дръжте писалката така, че да можете да виждате контролното прозорче.



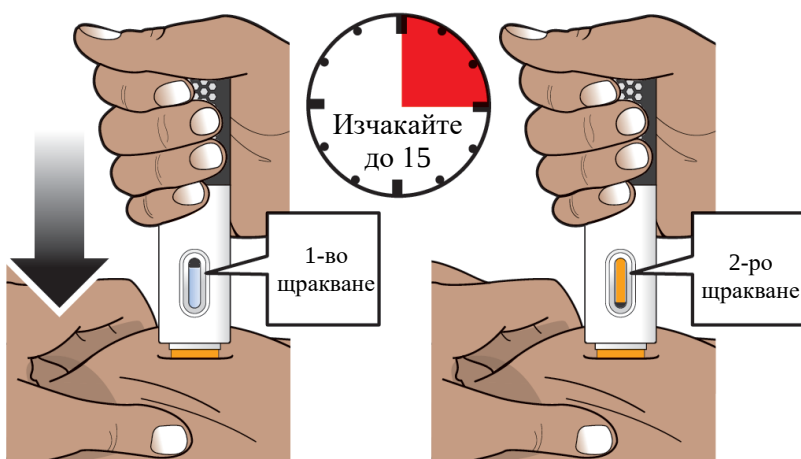
Фигура Й

СТЪПКА 7: Поставете инжекцията

Стъпка 7а. Натиснете и продължете да притискате писалката надолу към мястото на инжектиране (вж. Фигура К).

- Първото „щракване“ ще сигнализира за началото на инжектирането (вж. Фигура К). След първото „щракване“ може да минат до 15 секунди до приключването.
- Продължете да притискате писалката надолу към мястото на инжектиране.
- Инжектирането е приключило, когато оранжевият индикатор престане да се движи и може да чуете второ „щракване“ (вж. Фигура Л).

Не повдигайте и не спирайте натиска върху мястото на инжектиране, докато се уверите, че инжекцията е завършена.



Фигура К

Фигура Л

СТЪПКА 8: Извадете с Libmyris предварително напълнена писалка с внимателно от кожата

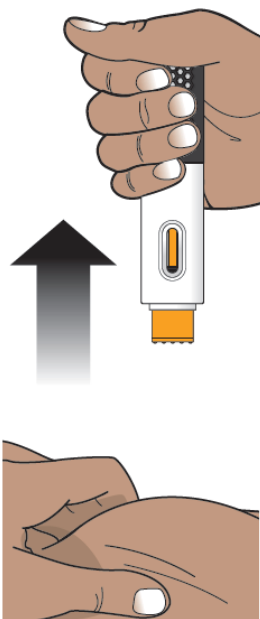
Стъпка 8а. Когато инжектирането приключи, бавно изтеглете Libmyris предварително напълнена писалка от кожата. Оранжевият предпазител на иглата ще покрие върха ѝ (вж. Фигура М).

Ако на мястото на инжектиране има повече от няколко капки течност, свържете се с Вашия доставчик на здравни услуги за помощ.

Стъпка 86. След като инжектирането е приключило, поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

Не разтривайте.

Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално.



Фигура М

СТЪПКА 9: Как да изхвърля използваната предварително напълнена писалка с Libmyris?

Стъпка 9а. Поставете използваните писалки, спринцовки и остри предмети в контейнер за остри предмети веднага след употреба (вж. Фигура Н).

Не изхвърляйте писалката в битовите отпадъци.

Стъпка 9б. Прозрачната капачка, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, както и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Ако нямате контейнер за изхвърляне на остри предмети, можете да използвате домакински контейнер, който е:

- от здрава пластмаса,
- може да бъде затворен с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, в който не могат да проникнат остри предмети,
- изправен и стабилен по време на употреба,
- устойчив на течове и
- правилно етикетирани, за да предупреждава за опасни отпадъци в контейнера.

Когато контейнерът Ви за изхвърляне на остри предмети е почти пълен, ще трябва да следвате местните насоки за правилния начин за освобождаване на Вашия контейнер за изхвърляне на остри предмети.

Не изхвърляйте използвания контейнер за остри предмети в битовите си отпадъци.

Не рециклирайте използвания си контейнер за остри предмети.



Фигура Н