ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yuflyma 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Yuflyma 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Yuflyma 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Yuflyma 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка еднодозова предварително напълнена писалка 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

Адалимумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, получено в клетки от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледокафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Yuflyma 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, включително метотрексат, е недостатъчен.
- лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

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

Установено е, че адалимумаб намалява скоростта на прогресия на увреждането на ставите, измерено

чрез рентгенография, и подобрява физическата функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Yuflyma в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст от 2 години, които са имали неадекватен отговор към едно или повече модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD). Yuflyma може да се дава като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо (за ефикасност на монотерапията вж. точка 5.1). Адалимумаб не е проучван при пациенти със свързан на възраст под 2 години.

Свързан с ентезит артрит

Yuflyma е показан за лечение на активен артрит, свързан с ентезит, при пациенти на възраст 6 и повече години, които са имали неадекватен отговор или които имат непоносимост към конвенционална терапия (вж. точка 5.1).

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Yuflyma е показан за лечение на възрастни с тежък активен анкилозиращ спондилит, които са имали недостатъчен отговор на конвенционална терапия.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

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

Псориатичен артрит

Yuflyma е показан за лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предишна модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия е недостатъчен.

Установено е, че адалимумаб намалява скоростта на прогресия на увреждането 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

Yuflyma е показан за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Yuflyma е показан за лечение на тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши от 4-годишна възраст, които са имали неадекватен отговор или са неподходящи кандидати за локална терапия и фототерапии.

Гноен хидраденит (ГХ)

Yuflyma е показан за лечение на активен умерен до тежък гноен хидраденит (акне инверза) при възрастни и юноши от 12 години с недостатъчен отговор към конвенционална системна терапия за ГХ (вж. точка 5.1 и 5.2).

Болест на Crohn

Yuflyma е показан за лечение на умерена до тежка активна болест на Crohn при възрастни пациенти, които не са имали отговор въпреки пълния и адекватен курс на лечение с кортикостероид и/или имуносупресор; или които имат непоносимост към или медицински противопоказания за такива терапии.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Yuflyma е показан за лечение на умерена до тежка активна болест на Crohn при педиатрични пациенти (на възраст от 6 години), които са имали недостатъчен отговор на конвенционална терапия, включително първична хранителна терапия и кортикостероид и/или имуномодулатор, или които имат непоносимост към или противопоказания за такива терапии.

Улцерозен колит

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Увеит

Yuflyma е показан за лечение на неинфекциозен междинен, заден и панувеит при възрастни пациенти, които са имали неадекватен отговор към кортикостероиди, при пациенти, при които е необходимо да се намали дозата на кортикостероидите или при които лечението с кортикостероиди е неподходящо.

Педиатричен увеит

Yuflyma е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при пациенти на възраст от 2 години, които са имали неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционална терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Yuflyma трябва да се започне и наблюдава от лекари специалисти с опит в диагностиката и лечението на заболявания, за които е показан Yuflyma. Офталмолозите се съветват да се консултират с подходящ специалист преди започване на лечение с Yuflyma (вж. точка 4.4). На пациентите, лекувани с Yuflyma, трябва да се даде Напомняща карта на пациента.

След подходящо обучение за техниката на инжектиране пациентите могат самостоятелно да си инжектират Yuflyma, ако техният лекар прецени, че това е подходящо и при необходимост с

медицинско проследяване.

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

Глюкокортикоидите, салицилатите, нестероидните противовъзпалителни средства, (НСПВС),или аналгетиците може да продължат да се използват по време на лечението с Yuflyma. По отношение на комбинацията с модифициращи болестта антиревматични лекарства, различни от метотрексат, вижте точка 4.4 и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, при които има намаляване на отговора към Yuflyma 40 mg, прилаган през седмица, може да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици от лечението. При пациент, който не се повлиява в рамките на този период от време трябва да се обмисли продължителна терапията.

Прекъсване на приложението на дозата

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

Наличните данни предполагат, че възобновяването на приложението на адалимумаб след прекратяване в продължение на 70 дни или повече води до същия размер на клиничен отговор и подобен профил на безопасност, както преди прекъсване на приложението.

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

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

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици от лечението. При пациент, който не се повлиява в рамките на този период от време трябва да се обмисли продължителна терапия.

Псориазис

Препоръчителната доза Yuflyma при възрастни пациенти се състои от 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 обмисли при пациент, който не се повлиява в рамките на този период от време.

След 16 седмици, пациенти с недостатъчен отговор към Yuflyma 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 продължаване на терапията с 40 mg седмично или 80 mg през седмица трябва да бъдат внимателно обмислени при пациент с недостатъчен отговор след повишаването на дозата (вж. точка 5.1). Ако се постигне адекватен отговор с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, дозировката може впоследствие да се намали до 40 mg през седмица.

Гноен хидраденит

Препоръчителната схема на дозиране на Yuflyma за възрастни пациенти с гноен хидраденит (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). Антибиотиците могат да бъдат продължени по време на лечението с Yuflyma, ако е необходимо. Препоръчва се пациентът да прави локално промиване с антисептик на лезиите от ГХ ежедневно по време на лечението с Yuflyma.

Продължителната терапия след 12 седмици трябва да бъде внимателно преразгледана при пациент без подобрение в рамките на този период от време.

Ако лечението бъде прекъснато, може отново да се започне с Yuflyma 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 дозиране на Yuflyma 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 към 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), последвани от 80 mg на 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 Yuflyma и признаците и симптомите на заболяването рецидивират, Yuflyma 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 намаляване на отговора към Yuflyma 40 mg, прилаган през седмица, може да има полза от увеличаване на дозата до 40 mg Yuflyma всяка седмица или 80 mg през седмица.

Някои пациенти, при които не е имало отговор до седмица 4, може да имат полза от продължаване на поддържащата 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 Yuflyma 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 имат намаляване на отговора към Yuflyma 40 mg, прилаган през седмица, може да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg Yuflyma всяка седмица или 80 mg през седмица.

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

Увеит

Препоръчителната доза Yuflyma 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 Yuflyma 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 лечението с Yuflyma.

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

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2 години

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

Таблица 1. Доза на Yuflyma за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Тегло на пациента	Схема на дозиране
10 kg до < 30 kg	20 mg през седмица
≥ 30 kg	40 mg през седмица

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици от лечението. Непрекъснатата 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.

Свързан с ентезит артрит

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

Таблица 2. Доза на Yuflyma за пациенти със свързан с ентезит артрит

Тегло на пациента	Схема на дозиране
15 kg до < 30 kg	20 mg през седмица
≥ 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 анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Yuflyma при пациенти с плакатен псориазис от4 до 17 годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 3). Yuflyma се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 3. Доза на Yuflyma при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

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

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

Безопасността на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакатен 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 (на възраст от 12 години, с тегло най-малко 30 kg)

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

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

Антибиотиците могат да бъдат продължени по време на лечението с Yuflyma, ако е необходимо. Препоръчва се пациентът да прави локално промиване с антисептик на лезиите от ГХежедневно по време на лечението с Yuflyma.

Продължителната терапия след 12 седмици трябва да бъде внимателно преразгледана при пациент без подобрение в рамките на този период от време.

Ако лечението бъде прекъснато, може отново да се започне Yuflyma, както е уместно.

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 Yuflyma при пациенти с болестта на Crohn от 6 до 17 годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 4). Yuflyma се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 4. Доза на адалимумаб при педиатрични пациенти с болестта 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, че има нужда от по-бърз отговор на терапията, като се има предвид, че рискът от нежелани събития може да е по-висок при използване на по-висока въвеждаща доза, може да се използва следната доза: • 80 mg в седмица 0 и 40 mg в седмица 2	20 mg през седмица
≥ 40 kg	• 80 mg в седмица 0 и 40 mg в седмица 2 В случай, че има нужда от по-бърз отговор на терапията, като се има предвид, че рискът от нежелани събития може да е по-висок при използване на по-висока въвеждаща доза, може да се използва следната доза: • 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2	40 mg през седмица

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 при това показание.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Таблица 5. Доза Yuflyma за педиатрични пациенти с улцерозен колит

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

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

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

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

Педиатричен увеит

Препоръчителната доза Yuflyma при педиатрични пациенти с увеит от 2 годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 6). Yuflyma се прилага чрез подкожна инжекция.

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

Таблица 6. Доза на Yuflyma за педиатрични пациенти с увеит

Тегло на пациента	**Схема на дозиране**
< 30 kg	20 mg през седмица в комбинация с метотрексат
≥ 30 kg	40 mg през седмица в комбинация с метотрексат

Когато се започне терапия с Yuflyma, натоварваща доза от 40 mg за пациенти < 30 kg или 80 mg за пациенти ≥ 30 kg могат да се прилагат една седмица преди началото на поддържащата терапия. 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

Yuflyma се прилага чрез подкожна инжекция.

Пълните указания за приложение са дадени в листовката.

Yuflyma е наличен в опаковки с друго количество на активното вещество в дозова единица и други видове опаковки.

4.3 Противопоказания

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

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Инфекции

Пациентите, приемащи TNF-антагонисти, са по-податливи 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 Yuflyma. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да отнеме до четири месеца, наблюдението трябва да продължи през този период.

Лечението с Yuflyma не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции, докато инфекциите не бъдат контролирани. 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 Yuflyma трябва да се имат предвид преди започване на терапия (вж. *Други опортюнистични инфекции*).

Пациентите, които развият нова инфекция, докато са подложени на лечение с Yuflyma, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и да преминат пълна диагностична оценка. Приложението на Yuflyma 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 Yuflyma при пациенти с анамнеза за рецидивираща инфекция или с подлежащи състояния, които могат да предразполагат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имуносупресивни лекарства.

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 пневмоцистис, при пациенти, получаващи адалимумаб.

Други сериозни инфекции, наблюдавани при клинични изпитвания, включват пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия. Съобщава се за хоспитализация или летални 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 Yuflyma 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 имуносупресивна 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 и резултатите от тези тестове да бъдат записани в Напомнящата картата 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 Yuflyma (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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 терапия с Yuflyma се появят признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна инфекция (напр.

упорита кашлица, загуба на тегло, ниска треска, безразличие).

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 Yuflyma 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 Yuflyma. За пациенти, които имат положителен тест за инфекция с хепатит В, се препоръчва консултация с лекар с опит в лечението на хепатит В.

Носителите на вирусен хепатит В (HVB), които се нуждаят от лечение с Yuflyma, 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 налични адекватни данни от лечението на пациенти, които са носители на HBV с антивирусна терапия заедно с терапия с TNF-антагонисти, за да се предотврати реактивиране на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, трябва да се спре Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 потискане на свръхчувствителност от забавен тип, потискане на имуноглобулинови нива или промяна в изброяването на ефектор Т-, В-, NK-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. Това събитие обаче е рядко. 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, 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 ≤ 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 при 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 Yuflyma. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Yuflyma (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 ради това трябва да се внимава допълнително при обмислянето на лечение с Yuflyma при тези пациенти (вж. точка 4.8).

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

В експлораторно клинично изпитване, оценяващо употребата на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), са съобщени 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 от страна 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 приемат Yuflyma. Трябва да се обмисли преустановяване на терапията с Yuflyma при пациенти с потвърдени значими хематологични аномалии.

Ваксинации

Подобни антитяло-отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и противогрипната тривалентна вирусна ваксина 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 Yuflyma .

Пациентите, приемащи Yuflyma, 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. Yuflyma трябва да се използва внимателно при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (NYHA клас I/II). Yuflyma е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Yuflyma трябва да се преустанови при пациенти, които развият нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

Лечението с Yuflyma 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 Yuflyma и е положителен за антитела срещу двойноверижна ДНК, не трябва да се прилага по-нататъшно лечение с Yuflyma (вж. точка 4.8).

Едновременно приложение на биологични НСПВС 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 прояви на токсичност 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).

Операция

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 по време на лечение с Yuflyma, трябва да бъде внимателно наблюдаван за инфекции и трябва да се предприемат подходящи действия. Има ограничен опит по отношение на 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 фиброзна стриктура, която може да изисква хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че адалимумаб не влошава или не причинява стриктури.

Старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с адалимумаб участници на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока, отколкото при 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 старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Съдържание на натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучен при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориатичен артрит, приемащи адалимумаб като монотерапия и приемащите едновременно метотрексат. Образуването 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 клиърънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

Не се препоръчва комбинацията от адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.4 „Едновременно приложение на биологични DMARDs или TNF-антагонисти“).

Не се препоръчва комбинацията от адалимумаб и абатацепт (вж. точка 4.4 „Едновременно приложение на биологични НСПВС 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 й поне пет месеца след последното лечение с Yuflyma.

Бременност

Проспективно събрани данни от голям брой (приблизително 2 100) случаи на бременност с експозиция на адалимумаб, завършили с живо раждане с известен изход, включително повече от 1 500 с експозиция през първия триместър, не показват увеличение на степента на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър 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 честотата на големи вродени дефекти. Честотата на случайте на бременност, завършваща с най-малко едно живо родено дете 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 БК и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% ДИ 0,31-4,16). Коригираният OR (отчитащ изходните разлики) е 1,10 (95% CI 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 TNFα, 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 деца, родени от жени, лекувани с адалимумаб по време на бременност. Следователно, тези деца може да са изложени на повишен риск от инфекция. Прилагането на живи ваксини (напр. ваксина против BCG) при деца, 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, като наличието на адалимумаб в кърмата е с концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво при майката. Прилаганите перорално имуноглобулини G се подлагат на чревна протеолиза и имат слаба бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмените новородени/бебета. Следователно, Yuflyma 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

Yuflyma повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След прилагането на Yuflyma може да се появи вертиго и зрително увреждане (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Адалимумаб е проучван при 9 506 пациенти в основните контролирани открити изпитвания в продължение на 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 (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, пациенти с гноен хидраденит 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 двойносляпата, контролирана част от основните проучвания, е 5,9% за пациентите, приемащи адалимумаб, и 5,4% за лекуваните с контрола пациенти.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища и синуит), реакции на мястото на инжектиране (еритем, 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

Следният списък с нежелани реакции се основава на опита от клинични изпитвания и на постмаркетинговия опит и се показва по системо-органен клас (SOC) и честота в Таблица 7 по-долу: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). 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 реакции

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

	честота	Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата)[1)], Сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза[1)], васкулит
	Редки	Анафилаксия[1)]
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни коренчета
	Нечести	Мозъчносъдови инциденти [1)] тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) [1)]
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите

	Нечести	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Глухота, тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	Тахикардия
	Нечести	Миокарден инфаркт[1)] аритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, зачервяване, хематом
	Нечести	Аневризма на аортата оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробен емболия [1)] интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив[1)]
	Редки	Белодробна фиброза[1)]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, „sicca“ синдром (сухота в очите и устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата[1)]
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими

	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит реактивация на хепатит B[1)] автоимунен хепатит[1)]
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност[1)]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмоплантарен пустулозен псориазис)[1)] уртикария, поява на синини (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алопеция[1)], пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване, поява на белези
	Редки	Еритема мултиформе[1)], синдром на Stevens-Johnson [1)], ангиоедем[1)], кожен васкулит[1)] лихеноидна кожна реакция[1)]
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозит[1)]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром[1)]
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците хематурия
	Нечести	Ноктурия

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия[1)]
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кървене (включително удължаване на активираното парциално тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително анти-двойноверижна 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 се намира на друго място в точки 4.3, 4.4 и 4.8

** включително продължаващи проучвания открити изпитвания

[1)] включително спонтанно съобщавани данни

[2)] Промяната в теглото спрямо изходното ниво за адалимумаб варира средно от 0,3 до 1,0kg при показанията за възрастни в сравнение с (минус) -0,4 до 0,4kg 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 с гноен хидраденит (ГХ), лекувани с адалимумаб ежеседмично, съответства на известния профил на безопасност на адалимумаб.

Увеит

Профилът на безопасност за пациенти увеит, лекувани с адалимумаб ежеседмично, съответства на известния 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 синузит. 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 при възрастни и педиатрични пациенти с адалимумаб открити изпитвания не са докладвани сериозни инфекции (включително фатални инфекции, които са се появили рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и извънбелодробни локализация) 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 плакатен 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, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС, псориатичен артрит; псориазис, гноен хидраденит, 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 изпитвания и текущи и завършени открити продължения на изпитванията с медиана от около 3,3 години, включващи 6 427 пациенти и над 26 439 пациентогодини на терапия, наблюдаваната честота на злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомни кожни ракови заболявания, 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, спонтанно докладваната честота на злокачествени заболявания е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини лечение. Честотите на спонтанно съобщените 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 раздел 4.4).

Автоантитела

Пациентите са имали серумни проби, тествани за автоантитела в множество времеви точки в проучвания при 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 на изходно ниво отрицателни титри на 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 псориатичен 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 от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани изпитвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и псориатичен артрит с контролна продължителност в диапазона от 4 до 104 седмици, повишени нива на ALT ≥ 3 x 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 ≥ 3 x 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 ≥ 3 x ULNB в изпитването от 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 ≥ 3 x ULN се наблюдава при 0,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и 0,9% от пациентите с контролирано лечение.

В изпитването от фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn при деца, които са оценили ефикасността и безопасността на две поддържащи схеми на прилагане, коригирани спрямо телесното тегло след въвеждаща, коригирана спрямо телесното тегло терапия, до 52 седмици лечение, повишение на ALT ≥ 3 x ULN е настъпило при 2,6% (5/192) от пациентите, от които 4 са получавали съпътстващи имуносупресори на изходно ниво.

В контролирани изпитвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с плакатен 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 от фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакатен псориазис не са настъпили повишени нива на ALT ≥ 3 X ULN.

В контролирани изпитвания с адалимумаб (начална дози 160 mg на седмица 0 и 80 mg на седмица 2, последвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4), при пациенти с гноен хидраденит 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 (начална 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 от 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица (N = 31) и поддържаща доза от 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица (N = 32) след коригирана според телесното тегло индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 (N = 63), или индукционна доза от 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1 и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 (N = 30), повишения на ALT ≥ 3 X ULN се наблюдават при 1,1% (1/93) от пациентите.

За всички показания в клиничните 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 при болестта на Crohn при 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 тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF-α). АТС код: L04AB04

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

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира 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 IC_{50} от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични ефекти

След лечение с адалимумаб се наблюдава бързо намаляване на нивата на реагентите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (ESR)) и серумните цитокини (IL-6) в сравнение с изходното ниво при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матричните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които водят до 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 хронично 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 гноен хидраденит. 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 TNFα. 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 при ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на адалимумаб са оценени в пет рандомизирани, двойнослепи и добре контролирани проучвания. Някои пациенти са лекувани с продължителност до 120 месеца. Болката на мястото на инжектиране на адалимумаб 40 mg/0,4 ml е оценена в две рандомизирани, активно контролни, единичнослепи проучвания, с два периода на кръстосано проучване.

Проучване I при РА оценява 271 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са ≥ 18 години, имат неуспешно лечение с поне едно модифициращо заболяването антиревматично лекарство и недостатъчна ефикасност с метотрексат при дози от 12,5 до 25 mg (10 mg при непоносимост към метотрексат) всяка седмица и чиято доза метотрексат остава постоянно 10 до 25 mg всяка седмица. Дози 20, 40 или 80 mg адалимумаб или плацебо са давани през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II при РА оценява 544 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са ≥ 18 години и имат неуспешно лечение с поне едно модифициращо заболяването антиревматично

лекарство. Дози 20 или 40 mg адалимумаб са прилагани чрез подкожна инжекция през седмица като плацебо е прилагано през другите седмици или всяка седмица в продължение на 26 седмици; плацебо се дава всяка седмица за същата продължителност. Не е позволено използването на други модифициращи заболяването антиревматични лекарства.

Проучване III при РА оценява 619 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са ≥ 18 години и които са имали недостатъчен отговор към метотрексат при 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 и инжекции плацебо през другите седмици. След приключване на първите 52 седмици, 457 пациенти са включени във фазата на открито продължение, при която 40 mg адалимумаб/МТХ се прилага през седмица до 10 години.

Проучване IV при РА оценява основно безопасността при 636 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са на възраст ≥ 18 години. На пациентите е позволено да не са лекувани преди това с модифициращи болестта антиревматични лекарства или да останат на провежданата в момента антиревматична терапия, при условие че терапията е най-малко 28 дни с установена доза. Тези терапии включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлорохин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са рандомизирани на 40 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване V при РА оценява 799 нелекувани преди това 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 като монотерапия и монотерапия с метотрексат за намаляване на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит в продължение на 104 седмици. След приключване на първите 104 седмици, 497 пациенти са включени във фазата на открито продължение, при която 40 mg адалимумаб се прилага през седмица до 10 години.

При всяко от проучванията VI и VII при РА се оценяват 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 еднична инжекция от противоположното лекарство при следващата им доза.

Първичната крайна точка в проучвания I, II и III при РА и вторичната крайна точка в проучване IV при РА е процентът на пациентите, които са постигнали отговор 20 по ACR на седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V при РА е процентът на пациентите, които са постигнали отговор по ACR 50 на седмица 52. Проучванията III и V при РА имат допълнителна първична крайна точка през 52-те седмици на забавяне на прогресията на заболяването (както е установено чрез резултати от рентгеново изследване). Проучване III при РА също има първична крайна точка, свързана с промените в качеството на живот. Първичната крайна точка в проучвания VI и VII при 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 при РА. Резултатите за доза 40 mg, прилагана през седмица са обобщени в Таблица 8.

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

Отговор	Проучване I на РА[a**]		Проучване II на РА[a**]		Проучване III на РА[a**]	
	Плацебо/ МТХ[в] n=60	Адалимумаб[б] /МТХ[в] n=63	Плацебо n=110	Адалимумаб[б] n=113	Плацебо/ МТХ[c] n=200	Адалимумаб[б]/ МТХ[в] n = 207
ACR 20						
6 месеца	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 месеца	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 месеца	3,3%	23,8%	1.8%	12,4%	2.5%	20,8%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	4,5	23,2%

[a] Проучване I на РА в 24 седмица, проучване II на РА в 26 седмица и проучване III на РА в 24 и 52 седмици
[б] 40 mg адалимумаб прилагани през седмица
[в] МТХ= метотрексат
[**] $p < 0,01$, адалимумаб *спрямо* плацебо

В проучвания I-IV при РА, всички отделни компоненти на критериите за отговор по ACR (брой болезнени и подути стави, оценка на лекаря и пациента за активност на заболяването и болката, 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 при РА тези подобрения са поддържани през всичките 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 отговор по ACR 20; 72 пациенти (63,2%) имат отговор по ACR 50; и 41 пациенти (36%) имат отговор по ACR 70. 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 отговор по ACR 20; 56 пациенти (69,1%) имат отговор по ACR 50; и 43 пациенти (53,1%) имат отговор по ACR 70.

В проучване IV при РА, ACR 20 отговорът при 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 при 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 при 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-добри отговори по ACR, отколкото при монотерапия с метотрексат и монотерапия с адалимумаб на седмица 52, а отговорите са запазени на 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	p-стойност[а]	p-стойност[б]	p-стойност[в]
ACR 20						
Седмица 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 седмица	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
104 седмица	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
104 седмица	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0.864

[а] p-стойността е от сдвоено сравнение на метотрексат като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[б] p-стойността е от сдвоено сравнение на адалимумаб като монотерапия и комбинирана терапия [а]далимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney
[в] p-стойността е от сдвоено сравнение на адалимумаб като монотерапия и метотрексат като монотерапия, използвайки U теста на Mann-Whitney

В отвореното продължение на проучване V при РА, се поддържат процентите на отговор по ACR при проследяване за период 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 отговор по ACR 20; 127 пациенти (74,7%) имат отговор по ACR 50; и 102 пациенти (60,0%) имат отговор по ACR 70.

На 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 има превъзходство клинично и статистически в сравнение с метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапия с адалимумаб ($p < 0,001$) за постигане на затишие на заболяването при пациенти с наскоро диагностициран умерен до тежък ревматоиден артрит. Отговорът при 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%) е съобщено, че са в ремисия след 10 години.

Рентгенографски отговор

В проучване III при РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са имали средна продължителност на ревматоиден артрит приблизително 11 години, структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и изразено като промяна в модифицирания Общ скор по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скорът за ерозия и скорът за стесняване на ставното пространство. Пациентите на адалимумаб/метотрексат показват 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 рентгенографски. Сред тях 48 пациенти не са показали прогресия на структурното увреждане, дефинирана като промяна от изходното ниво в mTSS 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 изходното ниво в mTSS 0,5 или по-малко.

Таблица 10
Рентгенографски средни промени в продължение на 12 месеца в проучване III при РА

	Плацебо/ MTX[а]	Адалимумаб/MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX адалимумаб/MTX (95% доверителен интервал[б])	p-стойност
Общ 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

[а] метотрексат

[б] 95% доверителни интервали за разликите в промените в резултатите между метотрексат и адалимумаб.

[в] Въз основа на рангов анализ

[г] Стеснение на ставното пространство

В проучване V при РА структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и изразено като промяна в модифицирания Общ скор по Sharp (вж. Таблица 11).

Таблица 11
Средни рентгенографски промени на седмица 52 в проучване V при РА

	MTX n=257 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб n=274 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб/MTX n=268 (95% доверителен интервал)	p-стойност[а]	p-стойност[б]	p-стойност[в]
Общ 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] p-стойността е от сдвоено сравнение на метотрексат като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

[б] p-стойността е от сдвоено сравнение на адалимумаб като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney

[в] p-стойността е от сдвоено 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 изходно ниво в модифицирания Общ скор по Sharp ≤ 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 отвореното продължение на проучване V при РА, средната промяна от изходното ниво на 10-та година в модифицирания общ скор по Sharp е 10,8; 9,2 и 3,9 при пациенти, първоначално рандомизирани съответно на монотерапия с метотрексат, монотерапия с адалимумаб и комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат. Съответните проценти 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 индекса за инвалидност по Въпросника за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани изпитвания с оригиналния продукт, което е предварително определена първична крайна точка на седмица 52 в проучване III при РА. При всички дози/схеми на адалимумаб във всичките четири проучвания е установено статистически значително по-голямо подобрение в индекса за инвалидност на HAQ от изходното ниво до месец 6 в сравнение с плацебо и в проучване III при РА, същото е наблюдавано на седмица 52. Резултатите от Краткия въпросник за здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дози/схеми на адалимумаб във всичките четири проучвания подкрепят тези находки, със статистически значимите скорове за физическия компонент (physical component summary, PCS), както и статистически значимите скорове за болка и жизненост за дозата 40 mg през седмица. Статистически значимо намаление на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хронично заболяване (functional assessment of chronic illness therapy, FACIT) е наблюдавано във всичките три проучвания, в които е оценено (RA проучвания I, III, IV).

В проучване III при РА, повечето участници, които са постигнали подобрение на физическата функция и продължили лечението поддържат подобрение до седмица 520 (120 месеца) на отворено лечение. Подобрението на качеството на живот е измервано до седмица 156 (36 месеца) и през това време подобрението се поддържа.

В проучване V при 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 на седмица 52, което се поддържа до седмица 104. Сред 250-те участници, които са завършили отвореното продължение на проучването, подобренията във физическата функция се поддържат през 10-те години лечение.

Болка на мястото на инжектиране

За сборните кръстосани проучвания VI и VII при РА е наблюдавана статистически значима разлика по отношение на болката на мястото на инжектиране веднага след прилагане между адалимумаб 40 mg/0,8 ml и адалимумаб 40 mg/0,4 ml (средна VAS от 3,7 cm спрямо 1,2 cm, скала от 0-10 cm, P < 0,001). Това представлява медиана на намаление на болката на мястото на инжектиране 84%.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Адалимумаб 40 mg, прилаган през седмица е оценяван при 393 пациенти в две рандомизирани, 24-седмични двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен анкилозиращ спондилит (среден скор на изходното ниво за активност на заболяването [индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index,

BASDAI)] е 6,3 при всички групи), които са имали неадекватен отговор към конвенционалната терапия. Седемдесет и девет (20,1%) пациенти са лекувани съпътстващо с модифициращи болестта антиревматични лекарства и 37 (9,4%) пациенти с глюкокортикоиди. 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 при АС с 315 пациенти, резултатите показват статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на анкилозиращ спондилит при пациенти, лекувани с адалимумаб, в сравнение с плацебо. Значителен отговор е наблюдаван първо на седмица 2 и се поддържа за 24 седмици (Таблица 12).

Таблица 12
Отговори по отношение на ефикасност при плацебо-контролирано проучване на АС – Проучване I намаляване на признаците и симптомите

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

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

а Оценки при анкилозиращ спондилит

б Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

Пациентите, лекувани с адалимумаб, са имали значително по-голямо подобрение на седмица 12, което се поддържа до седмица 24, съгласно двата въпросника за качество на живот при SF36 и при анкилозиращ спондилит (ASQoL).

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

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени 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, прилаган през седмица е оценяван при 185 пациенти в рандомизирано, 12-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с активен nr-axSpA (среден скор на изходното ниво за активност на заболяването [индекс за активност 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 неадекватентна реакция към ≥ 1 НСПВС или противопоказание за НСПВС.

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

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

Двойно-сляпо Отговор в седмица 12	**Плацебо N = 94**	**Адалимумаб N = 91**
ASAS[а] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS частична ремисия	5%	16%*
BASDAI[б] 50	15%	35%**
ASDAS[в,г,д]	-0.3	-1.0***
ASDAS неактивно заболяване	4%	24%***
hs-CRP[г,е,ж]	-0.3	-4.7***
SPARCC[з] ЯМР сакроилиачни стави[г,и]	-0.6	-3,2**
SPARCC ЯМР гръбначен стълб[г,й]	-0.2	-1,8%

[а] Оценка на Международното общество по спондилоартрит

[б] 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 подобрението на признаците и симптомите се поддържа при терапия с адалимумаб до седмица 156.

Инхибиране на възпалението

Значително подобрение на признаците на възпаление, измерени чрез hs-CRP и ЯМР на сакроилиачните стави и на гръбнака, е поддържано съответно при лекуваните с адалимумаб пациенти 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 подобрение в общия скор по HAQ-S и SF-36 на оценката на физическите компоненти (PCS) от изходното ниво до седмица 12 в сравнение с плацебо. Подобрението в свързаното със здравето качество на живот и физическата функция е поддържано по време на отвореното продължение до седмица 156.

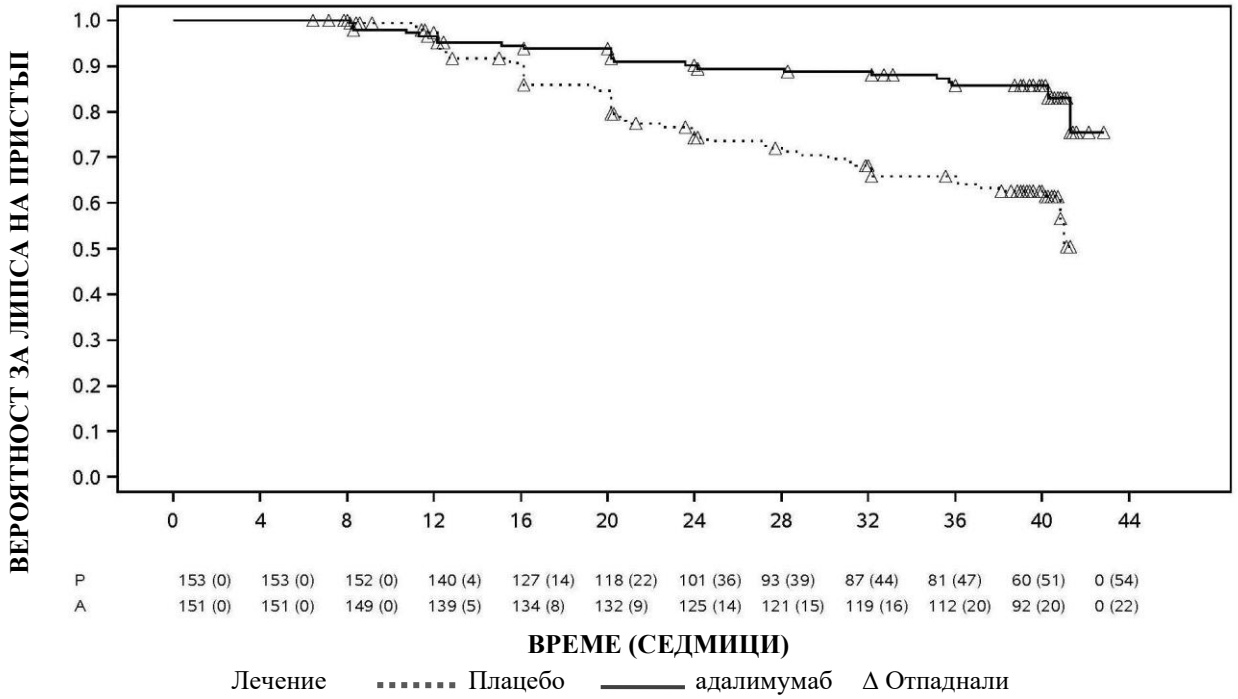
Проучване nr-axSpA II

673 пациенти с активен nr-axSpA (средната активност на заболяването на изходно ниво [BASDAI] е 7,0), които са имали недостатъчен отговор към ≥ 2 НСПВС или непоносимост към или противопоказание за НСПВС са включени в отворения период на проучването nr-axSpA II, по време на който са получавали 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 на 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 двойносляп, 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 ≥ 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 двойнослепия 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 продължително 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[а,б] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[а,б] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[а] частична ремисия	26,8%	42,1%**
ASDAS[в] Неактивно заболяване	33,3%	57,2%***
Частично обостряне[г]	64,1%	40,8%

[а] Оценка на Международното общество по 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 ≥ 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, прилаган 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 ПсАс 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/МТХ през седмица.

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

Таблица15
ACR отговор в плацебо-контролирани проучвания при псориатичен артрит (процент на пациентите)

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

***p < 0,001 за всички сравнения между адалимумаб и плацебо
*p < 0,05 за всички сравнения между адалимумаб и плацебо Неприложимо

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

В проучванията при псориатичен артрит са оценявани рентгенографските промени. Рентгенографии на ръцете, китките и стъпалата са получени на изходно ниво и на седмица 24 по време на двойнослепия период, когато пациентите са били на адалимумаб или плацебо и на седмица 48, когато всички пациенти са били на адалимумаб в продължението с отворен етикет. Използван е модифициран Общ скор по Sharp (mTSS), който включва дистални интерфалангеални стави (т.е. не е идентичен с TSS, използван при ревматоиден артрит).

Лечението с адалимумаб намалява скоростта на прогресия на периферното увреждане на ставите в сравнение с лечението с плацебо, измерено чрез промяна от изходното ниво в mTSS (средно ± SD) 0,8 ± 2,5 в групата с плацебо (на седмица 24) в сравнение с 0,0 ± 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 подобрение 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 се запазва по време на продължението открити изпитвания до седмица 136.

Псориазис

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучени при възрастни пациенти с хроничен плакатен псориазис (≥ 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 плакатен псориазис със съпътстващ псориазис на ръцете и/или краката, които са кандидати за системна терапия в рандомизирано двойно-сляпо проучване (Проучване III на псориазис).

Проучване I на псориазис (REVEAL) е оценило 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. В период А пациентите са получавали плацебо или адалимумаб с начална доза от 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 подобрение от най-малко 75% спрямо изходното ниво), са се включили в период Б и са получавали открито доза 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 (Physician's Global Assessment, PGA) на изходно ниво е варирал 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 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 от 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 варирал от „леки" (< 1%) до „умерени" (48%) до „тежки" (46%) до „много тежки" (6%).

Пациентите, участващи във всички проучвания от фаза 2 и фаза 3 на псориазис, са били подходящи за включване в продължение на изпитването с отворен етикет, където адалимумаб е даван в продължение на поне още 108 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. Таблици 16 и 17).

Таблица 16
Ps Проучване I (REVEAL) – резултати за ефикасност след 16 седмици

	плацебо N = 398 n (%)	**Адалимумаб 40 mg през седмица N = 814 n (%)**
≥ PASI 75[а]	26 (6,5)	578 (70,9)б
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)б
PGA: Отчетлив/минимален	17 (4,3)	506 (62,2)б
[а] 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 след 16 седмици

	Плацебо N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Адалимумаб 40 mg през седмица N = 108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) а, б
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) в, г
PGA: Отчетлив/минимален	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 с отговор по PASI 75 и са рандомизиирани повторно на плацебо в седмица 33, в сравнение с 5%, които продължават лечение с адалимумаб, p < 0,001, са имали „загуба на адекватен отговор (резултат по PASI след седмица 33 и в или преди седмица 52, което дава като резултата отговор < 50 по PASI спрямо изходното ниво с минимално увеличение от 6 точки в резултата за PASI спрямо седмица 33). От пациентите, които са загубили адекватен отговор след повторна рандомизация на 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 отговорили по PASI 75 в седмица 16 и седмица 33 са получавали непрекъсната терапия с адалимумаб за 52 седмици в проучване I на псориазис и са продължили с адалимумаб в продължението на изпитването с отворен етикет. 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 незаслепена терапия открити изпитвания (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 сотворен етикет (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти със стабилен отговор са участвали в оценка на оттегляне и повторно лечение в едно продължение на проучване с отворен етикет. 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) от 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 плакатен псориазис и псориазис на ръцете и/или стъпалата. Пациентите са получавали начална доза от 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 от 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 отворено продължение 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 ≥ 10% (60% от пациентите) и BSA < 10% и ≥ 5% (40% от пациентите)).

Таблица 18
Ps Проучване IV резултати за ефикасност след 16, 26 и 52 седмици

Крайна точка	Седмица 16 Плацебо-контролирано проучване		Седмица 26 Плацебо-контролирано проучване		Седмица 52 Отворен етикет
	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
Отчетлив/минимален PGA-F и ≥ 2-степенно подобрение (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Процентна промяна в общия брой NAPSI (%) за нокти на ръцете	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, адалимумаб *спрямо* 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 в продължение на проучването с отворен етикет при възрастни пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ), които са имали непоносимост, имат противопоказание или недостатъчен отговор към най-малко 3-месечен период на системна антибиотична терапия. 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 в начална доза 160 mg на седмица 0, 80 mg на седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. Употребата на съпътстващи антибиотици не е позволена по време на проучването. След 12 седмици на лечение пациентите, които са получавали адалимумаб в Период А, са повторно рандомизирани в Период Б в 1 от 3-те групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациентите, които са рандомизирани на плацебо в Период А, са 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 с начална доза 160 mg на седмица 0, 80 mg на седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. 19,3% от пациентите са продължили перорална антибиотична терапия от изходното ниво по време на проучването. След 12 седмици на лечение пациентите, които са получавали адалимумаб в Период А, са повторно рандомизирани в Период Б в 1 от 3-те терапевтични групи (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациентите, които са рандомизирани на плацебо в Период А, са разпределени да получават плацебо в Период Б.

Пациентите, участващи в проучвания ГХ-I и ГХ-II, отговарят на условията за включване в продължение на проучването с отворен етикет, в което адалимумаб 40 mg е прилаган всяка седмица. Средната експозиция във всички популации с адалимумаб е 762 дни. По време на всичките 3 проучвания пациентите са правили ежедневно промивка с локален антисептик.

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 болка на кожата е оценено с помощта на Цифрова скала за оценка при пациенти, които са включени в проучването с начален резултат 3 или повече точки по 11-точкова скала.

На седмица 12, значително по-висок дял от пациентите, лекувани с адалимумаб спрямо плацебо, постигат HiSCR. На седмица 12 значително по-голям дял от пациентите в проучване ГХ-II имат клинично значимо намаление на свързаната с ГХ болка на кожата (вж. Таблица 19). Пациентите, лекувани с адалимумаб, имат значително намален риск от обостряне на заболяването по време на първите 12 седмици от лечението.

Таблица 19
Резултати за ефикасност след 12 седмици, проучвания I и II на HS

	Проучване ГХ I		**Проучване ГХ II**	
	Плацебо	**Адалимумаб**	**Плацебо**	**Адалимумаб 40**

		40 mg седмично		**mg седмично**
Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26.0%)	N = 153 64 (41.8%) *	N=163 45 (27.6%)	N=163 96 (58.9%) ***
≥ 30% намаляване на кожната болка[б]	N = 109 27 (24.8%)	N = 122 34 (27.9%)	N=111 23 (20.7%)	N=105 48 (45.7%) ***
* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, адалимумаб в сравнение с плацебо [a]Сред всички рандомизирани пациенти. [б]Сред пациенти с изходна оценка на свързаната с ГХ кожна болка ≥ 3, на базата на Числова оценъчна скала 0 – 10; 0 = без кожна болка, 10 = възможно най-лошата кожна болка.				

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

По-големи подобрения на седмица 12 спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо са демонстрирани чрез специфично за кожата качество на живот, свързано със здравето, измерено чрез Дерматологичния индекс за качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI; Проучвания ГХ-I и ГХ-II), общото удовлетворение на пациента от лечението, измерено чрез Въпросника за удовлетвореност от лечението - лекарството (Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM; Проучвания ГХ-I и ГХ-II) и физическото здраве, измерено чрез обобщения скор на физическите компоненти на SF-36 (Проучване ГХ-I).

При пациенти с поне частичен отговор към адалимумаб 40 mg седмично на седмица 12, честотата на HiSCR на седмица 36 е по-висока при пациенти, които са продължили седмично приложение на адалимумаб, отколкото при пациенти, при които честотата на прилагане е намалена на през седмица, или при които лечението е оттеглено (вж. Таблица 20).

Таблица 20
Дял на пациентите[a], постигащи HiSCR[б] на седмици 24 и 36 след преназначаване на лечението от седмично приложение на адалимумаб на 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 към 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 частичен отговор на седмица 12 и които са получавали продължителна седмична терапия с адалимумаб, честотата на HiSCR на седмица 48 е 68,3%, а на седмица 96 е 65,1%. При по-продължително лечение с адалимумаб 40 mg седмично за 96 седмици не са установени нови находки по отношение на безопасността.

Сред пациентите, чието лечение с адалимумаб е било оттеглено на седмица 12 в проучвания ГХ-I и ГХ-II, честотата на HiSCR 12 седмици след възобновяване на терапията с адалимумаб 40 mg седмично се е върнала към нива, подобни на наблюдаваните преди оттеглянето (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 за активна болест на Crohn (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Позволено е съпътстващото приложение на установени дози аминосалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите са продължили да получават поне едно от тези лекарства.

Индуцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I при CD (CLASSIC I) и проучване II при CD (GAIN). В проучване I на CD, 299 нелекувани с TNF-антагонисти преди това пациенти са рандомизирани в една от четирите групи на лечение; плацебо на седмици 0 и 2, 160 mg адалимумаб на седмица 0 и 80 mg на седмица 2, 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 и 40 mg на седмица 0 и 20 mg на 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 на седмица 0 и 80 mg на седмица 2 или плацебо на седмици 0 и 2. Първите 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 по отворен етикет 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2. На седмица 4 пациентите са рандомизирани на 40 mg през седмица, 40 mg всяка седмица или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите с клиничен отговор (понижение на CDAI ≥ 70) на седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези, които са без клиничен отговор на седмица 4. Постепенното намаляване на дозата на кортикостероидите е позволено след седмица 8.

В Таблица 21 са представени индуцирането на ремисия и честотата на отговор в изпитване I и изпитване II за CD.

Таблица 21
Индуциране на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

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

Всички p-стойности са чифтни сравнения на 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, на седмица 4, 58% (499/854) от пациентите имат клиничен отговор и са

оценени при първичния анализ. От пациентите с клиничен отговор на седмица 4, 48% преди това са имали експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на честота на случаите на ремисия и отговор е представено в Таблица 22. Резултатите относно клиничната ремисия остават относително постоянни, независимо от предшестващата експозиция на TNF-антагонист.

Хоспитализациите и операциите, свързани със заболяването, са статистически значимо намалени при адалимумаб в сравнение с плацебо на 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 ремисия без стероиди за ≥ 90 дни[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Клинична ремисия	12%	36%*	41%*
Клиничен отговор (CR - 100)	17%	41%*	48%*
Пациенти в ремисия без стероиди за ≥ 90 дни[a]	5% (3*66)	29% (17/58)**	20% (15/74)**

*p < 0,001 за адалимумаб *спрямо* плацебо по двойки сравнения на пропорциите
**p < 0,02 за адалимумаб *спрямо* плацебо по двойки сравнения на пропорциите
[a] от тези, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

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

117/276 пациенти от проучване I на CD и 272/777 пациенти от проучвания II и III на CD са проследени най-малко за 3 години терапия с адалимумаб при отворен етикет. 88 и 189 пациенти съответно продължават да бъдат в 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 скор, по специфичния за болестта въпросник за възпалителните заболявания на червата (IBDQ) е постигнато на седмица 4 при пациенти, рандомизирани на адалимумаб 80/40 mg и 160/80 mg в сравнение с плацебо, и то е наблюдавано на седмица 26 и 56 в проучване III на CD, както и сред групите на лечение с адалимумаб в сравнение с групата на плацебо.

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността адалимумаб при многократно приложение са оценени при възрастни

пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопска субскор от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

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

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

Пациентите, индуцирани със 160/80 mg адалимумаб, постигат клинична ремисия спрямо плацебо на 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 в ремисия на седмица 8, 21/41 (51%) са в ремисия на седмица 52.

Резултатите за 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 % **(N = 140)**	13 %* **(N = 150)**
седмици 8 и 52		
устойчив отговор	12 %	24 %**
устойчива ремисия	4 %	8 %*
продължително заздравяване на лигавицата	11 %	19 %*

Клиничната ремисия е скор по Mayo ≤ 2 без субскор > 1;
Клиничният отговор е намаление спрямо изходното ниво на скора по Mayo ≥ 3 точки и ≥ 30% плюс намаление на подскора 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 тези, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

От тези пациенти, които имат отговор на седмица 8, 47% са с отговор, 29% са в ремисия, 41% имат заздравяване на лигавицата и 20% са в ремисия без стероиди за ≥ 90 дни на 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 пациенти, нелекувани преди това с анти-TNF лекарства. Сред пациентите, които са имали неуспех на предшестващо лечение с анти-TNF лекарства, ремисия на седмица 52 е постигната при 3% на плацебо и при 10% на адалимумаб.

Пациентите от проучвания UC-I и UC-II са имали възможността да преминат в едно дългосрочно продължение на проучването с отворен етикет (UC III). След 3 години терапия с адалимумаб 75% (301/402) продължават да бъдат в клинична ремисия по частичен скор по Mayo.

Честота на хоспитализация

По време на 52-седмичните проучвания UC-I и UC-II са наблюдавани по-ниски честоти на хоспитализации по всякакви причини и хоспитализации, свързани с улцерозен колит (UC), в групата на лечение с адалимумаб, в сравнение с групата на плацебо. Броят на хоспитализациите по всички причини в групата на лечение с адалимумаб е 0,18 на пациентогодина *спрямо* 0,26 на пациентогодина в групата на плацебо и съответните стойности за хоспитализациите, свързани с UC, са 0,12 на пациентогодина *спрямо* 0,22 на пациентогодина.

Качество на живот

В проучването UC-II лечението с адалимумаб води до подобрения в скора по Въпросника за възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Увеит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, в две рандомизирани, двойномаскирани, 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. Позволено е съпътстващо приложение на установени дози на един небиологичен имуносупресор.

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 от 10 до 35 mg/ден) на изходно ниво за контрол на тяхното заболяване. Пациентите впоследствие са преминали през задължително постепенно намаляване на дозата по график, с пълно прекратяване на приема на кортикостероидите до седмица 19.

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

Пациентите, които са завършили проучвания UV I и UV II, са били подходящи 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

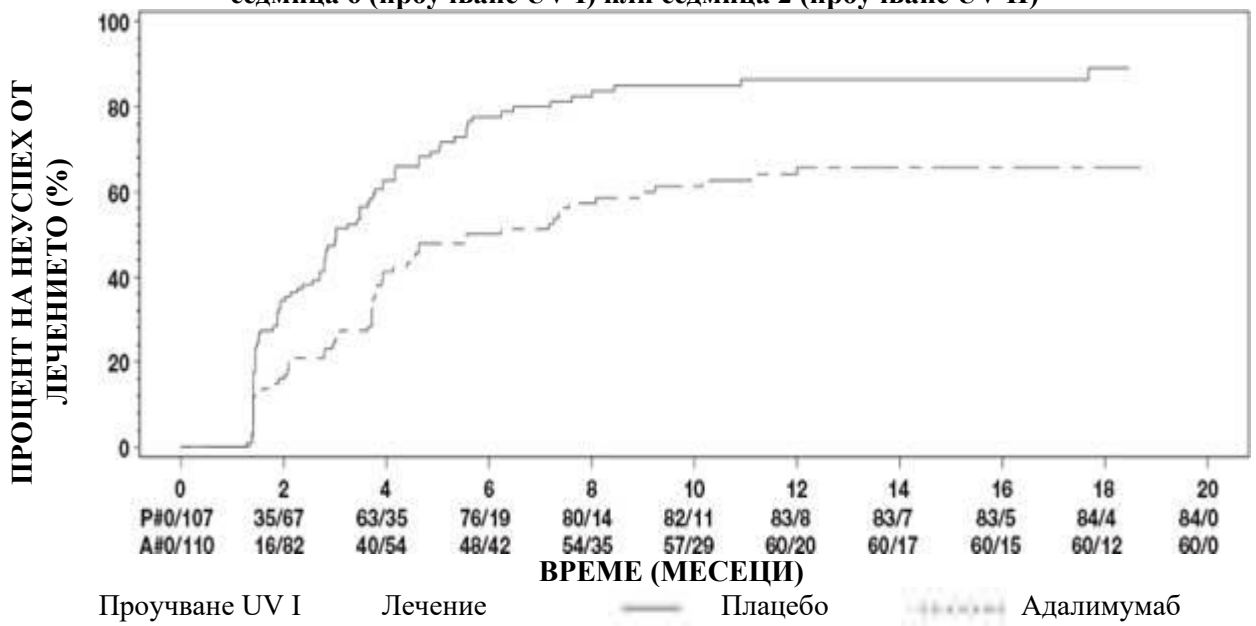
Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с адалимумаб, спрямо пациенти, получаващи плацебо (вж. Таблица 24). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб върху честотата на случаите с неуспех на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

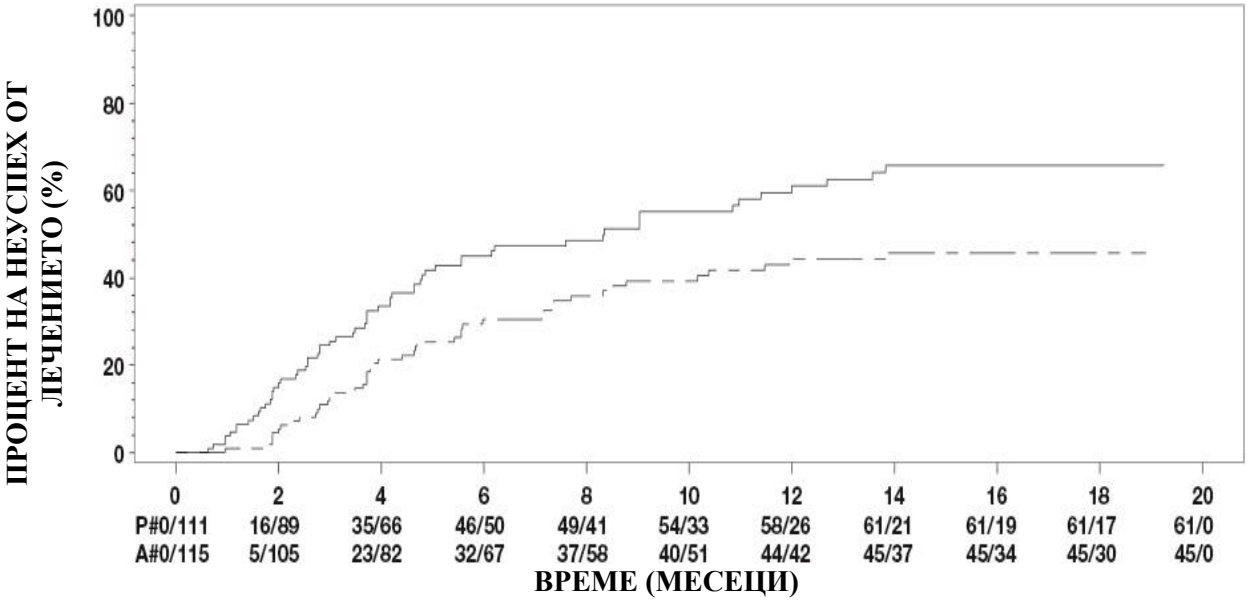
Таблица 24
Време до неуспех на лечението при проучвания UV I и UV II

Лечение за анализ	N	Неуспех N (%)	Средно време до неуспех (месеци)	HR[а]	CI 95% за HR[а]	*p* стойност[б]
време до неуспех на лечението на или след седмица 6 в проучването UV I основен 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 на или след седмица 2 в проучването UV II основен анализ (ITT)						
плацебо	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
адалимумаб	115	45 (39,1)	NE[в]	0,57	0,39, 0,84	0,004

Забележка: Неуспех на лечението на или след седмица 6 (Проучване UV I), или на или след седмица 2 (Проучване UV II), се брои за събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех на лечението, са били цензурирани към момента на отпадането.
[а]КР (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 на или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)





Забележка: P# = плацебо (брой събития/брой в риск); A# = адалимумаб (Брой събития/Брой в риск).

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

От 424-те участници, включени в неконтролираното дългосрочно продължение на проучвания UV I и UV II, 60 участници са считани за неподходящи (напр. поради отклонения или поради усложнения, дължащи се на диабетна ретинопатия, поради операция на катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От 364-те останали пациенти 269, подходящи за оценка пациенти (74%) достигат до 78 седмици на отворено лечение с адалимумаб. Въз основа на наблюдаваните данни при 216 (80,3%) пациенти заболяването е в латентно състояние (без активни възпалителни лезии, AC степен на възпаление ≤ 0,5+, VH степен ≤ 0,5+) със съпътстващо приложение на стероиди ≤ 7,5 mg на ден и при 178 (66,2%) пациенти заболяването е в латентно състояние без използване на стероиди. BCVA е или подобрена, или поддържана без промяна (влошаване с < 5 букви) при 88,6% от очите на седмица 78. Данните след седмица 78 като цяло съответстват на тези резултати, но броят на включените участници намалява. Като цяло, сред пациентите, които са прекратили участието си в проучването, 18% са прекратили участието си поради нежелани събития и 8% поради недостатъчен отговор към 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 има числено по-благоприятни резултати при по-голямата част от субскоровете със статистически значими средни разлики по отношение на общото зрение, очната болка, близкото виждане, психичното здраве и общия скор в проучване UV I, както и за общото зрение и психичното здраве в проучването UV II. Ефектите, свързани със зрението, числено не са в полза на адалимумаб по отношвние на цветното зрение в проучване UVI и по отношение на цветното зрение, периферното зрение и близкото виждане в проучване UV II.

Имуногенност

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

Пациентите в проучвания с ревматоиден артрит I, II и III са били изследвани в множество времеви точки за анти-адалимумаб антитела по време на 6 до 12-месечния период. При основните проучвания, анти-адалимумаб антитела са били установени при 5,5% (58/1 053) от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с 0,5% (2/370) на плацебо. При пациенти, неприемали съпътстващо метотрексат, честотата е била 12,4%, в сравнение с 0,6%, когато адалимумаб е бил прилаган като допълнение към метотрексат.

При пациенти с болестта на Crohn, анти-адалимумаб антитела са установени при 7 от 269 участници (2,6%) и при 19/487 участници (3,9%) с улцерозен колит.

При възрастни пациенти с псориазис, анти-адалимумаб антитела са установени при 77 от 920 участници (8,4%), лекувани с адалимумаб като монотерапия.

При възрастни пациенти с плакатен псориазис на продължителна монотерапия с адалимумаб, които са участвали в проучване с прекратяване на лечението и възобновяване на лечението, честотата на поява на антитела срещу адалимумаб след възобновеното лечение (11 от 482 участници, 2,3%) е била сходна с тази, наблюдавана преди прекратяване на лечението (11 от 590 участници, 1,9%).

При пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит анти-адалимумаб антитела са идентифицирани при 10/99 пациента (10.1%), лекувани с адалимумаб.

При педиатрични пациенти с болест на Crohn с умерена до тежка активна форма, честотата на развитие на анти-адалимумаб антитела е била 3,3% за пациенти, получавали адалимумаб.

При възрастни пациенти с неинфекциозен увеит, анти-адалимумаб антитела са били идентифицирани в 4,8% (12/249) от пациентите, лекувани с адалимумаб.

При пациенти с умерена до тежка активна форма на педиатричен улцерозен колит честотата на образуване на антитела срещу адалимумаб при пациентите, получаващи адалимумаб, е 3%.

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

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в две проучвания, 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, двойно-сляпо, паралелногрупово проучване при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.. Във въвеждащата фаза с отворенетикет (OL-LI) пациентите са стратифицирани в две групи, лекувани с MTX (метотрексат) или нелекувани с MTX. Пациентите, които са били в подгрупата без MTX, са били или нелекувани с MTX или са били оттеглени от MTX най-малко две седмици преди приложението на изпитваното лекарство. Пациентите са останали на установенадози НСПВС и/или преднизон (≤ 0,2 mg/kg/ден или 10 mg/ден максимум). В OL LI фазата всички пациенти са получавали 24 mg/m_2 до максимум 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 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 двойно-сляпо (DB) лечение и са получавали или адалимумаб 24 mg/m2 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 ≥ 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 обостряне на заболяването, пациентите отговарят на условията за включване във фазата на продължението с отворен етикет.

Таблица 26
Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

Подгрупа	**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	Адалимумаб/MTX (N = 38)	Плацебо / MTX (N = 37)	Адалимумаб (N = 30)	Плацебо (N = 28)
Обостряне на заболяването в края на 32 седмици[а] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[б]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[в]
Средно време до обостряне на заболяването	> 32 седмици	20 седмици	> 32 седмици	14 седмици

[а] Отговори по педиатричен ACR 30/50/70 в седмица 48 значително по-високи от тези на пациентите, лекувани с плацебо

[б] p = 0,015

[в] 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 възрастова група на изходно ниво 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, Yuflyma 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 многоцентрово проучване с отворен-етикет при 32 деца (2 - < 4 години или на възраст 4 и повече години с тегло < 15 kg) с умерено до тежко активна полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. Пациентите са получавали 24 mg/m^2 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 адалимумаб през този период от време. Като цяло 20 участници са лекувани в продължение на 60 седмици или по-дълго.

Свързан с ентезит артрит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо 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/m^2 телесна повърхност (BSA) адалимумаб до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от период с отворен-етикет (OL), по време на който пациентите са получавали 24 mg/m^2 BSA адалимумаб максимум до 40 mg през седмица подкожно за допълнителни 192 седмици. Първичната крайна точка е процентната промяна спрямо изходното ниво до седмица 12 в броя на активните стави с артрит (подуване, което не се дължи на деформация или стави със загуба на движение плюс болка и/или чувствителност), която е постигната със средно процентно намаление от - 62,6% (средна процентна промяна -88,9%) при пациенти в групата на адалимумаб в сравнение с -11,6% (средна процентна промяна -50,0%) при пациенти в групата на плацебо. Подобрението в броя на активните стави с артрит е поддържано през OL периода до седмица 156 за 26 от 31 (84%) пациенти в групата на адалимумаб, които са останали в проучването. Макар и не статистически значими, повечето пациенти показват клинично подобрение във вторичните крайни точки като брой места на ентезит, брой болезнени стави (TJC), брой подути стави (SJC), отговор по ACR 50 при педиатрични пациенти и отговор по ACR 70 при педиатрични пациенти.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

Пациентите получават адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица (до 40 mg), 0,4 mg/kg през седмица (до 20 mg) или метотрексат 0,1- 0,4 mg/kg седмично (до 25 mg). На седмица 16 повече пациенти, рандомизирани на адалимумаб 0,8 mg/kg, имат 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 плакатен псориазис при педиатрични пациенти след 16 седмици

	MTX[а] N=37	Адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица N = 38
PASI 75[б]	12 (32,4)	22 (57.9%)
PGA: Чисто/минимално[в]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[а] MTX = метотрексат [б] P=0,027, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX [в] P=0,083, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX		

Пациентите, които са постигнали PASI 75 и PGA отчетлив или минимален, са оттеглени от лечение за до 36 седмици и наблюдавани за загуба на контрол на заболяването (т.е. влошаване на PGA с най-малко 2 степени). След това пациентите са лекувани отново с адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица за още 16 седмици и честотата на отговор, наблюдавана по време на повторното лечение, е подобна на тази при предишния двойносляп период: Отговор 75 по PASI при 78,9% (15 от 19 участници) и отчетлив или минимален PGA при 52,6% (10 от 19 участници).

В периода на проучването с отворен етикет отговори по PASI 75 и отчетливи или минимални PGA са поддържани за още до допълнителни 52 седмици без нови находки относно безопасността.

Гноен хидраденит при юноши

Няма клинични изпитвания с адалимумаб при юноши с ГХ. Ефикасността на адалимумаб за лечение на юноши с ГХ се прогнозира въз основа на доказаната ефикасност и връзка експозиция - отговор при възрастни пациенти с ГХ и вероятността ходът на заболяването, патофизиологията и ефектите на лекарството да са в значителна степен подобни на тези при възрастните при едни и същи нива на експозиция. Безопасността на препоръчителната доза адалимумаб в популацията юноши с ГХ се основава на профила на безопасност при другите показания на адалимумаб при възрастни и педиатрични пациенти при приложение през подобни или по-кратки интервали (вж. точка 5.2).

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Адалимумаб е оценен в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо 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 скор по Индекса за активност на болест на Crohn при педиатрични пациенти (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) > 30. Участниците е трябвало да имат неуспех при конвенционална терапия (включително кортикостероид и/или имуномодулатор) за CD. Пациентите може да са имали и загуба на отговор или непоносимост към инфликсимаб.

Всички участници са получили открита въвеждаща терапия при доза въз основа на телесното тегло на изходно ниво: 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2 за участници ≥ 40 kg и 80 mg и 40 mg съответно за участниците
< 40 kg.

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

Таблица 28 Схема на поддържащо лечение

Пациент Тегло	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

Основната крайна точка на проучването е клинична ремисия в седмица 26, дефинирана като PCDAI резултат ≤ 10.

Клиничната ремисия и клиничният отговор (определени като намаляване на PCDAI с най-малко 15 точки спрямо изходното ниво) са представени в Таблица 29. В Таблица 30 са представени честотите на прекратяване на приема на кортикостероиди или имуномодулатори.

Таблица 29
Педиатрично проучване при CD
PCDAI клинична ремисия и отговор

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

Таблица 30
Педиатрично проучване при CD
Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистули

	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица	**Ниска Доза 20/10 mg** през седмица	**P стойност[1]**
Прекратили кортикостероидите	**N= 33**	**N=38**	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите[2]	**N=60**	**N=57**	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Ремисия на фистули[3]	**N=15**	**N=21**	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p стойност за стандартната доза спрямо ниската доза.
[2] Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена нав Седмица 26 или след нея по преценка на изследователя само ако пациентът отговаря на критерия за клиничен отговор
[3] определена като затваряне на всички дрениращи фистулина изходно ниво за поне 2 последователни визити след изходно ниво

Статистически значимо увеличение (подобрение) от изходното ниво до седмица 26 и 52 в индекса на

телесната маса и скоростта на растеж на височина са наблюдавани и за двете групи на лечение.

Статистически и клинично значими подобрения от изходното ниво също са наблюдавани и в двете терапевтични групи за параметрите за качество на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n=100) от педиатричното проучване при CD продължават в открито дългосрочно продължение на проучването. След 5 години терапия с адалимумаб 74,0% (37/50) от 50-те пациенти, останали в проучването, продължават да бъдат в клинична ремисия и 92,0% (46/50) от пациентите продължават да имат клиничен отговор според PCDAI.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на адалимумаб е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо изпитване при 93 педиатрични пациенти на възраст от 5 до 17 години с умерен до тежък улцерозен колит (скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски субскор от 2 до 3 точки, потвърден чрез централно разчетена ендоскопия) с неадекватен отговор или непоносимост към стандартната терапия. Приблизително 16% от пациентите в проучването са имали 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) в Седмица 2. И двете групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на Седмица 4 и Седмица 6. След промяна на дизайна на проучването оставащите 16 пациенти, включени в индукциония период, получават открито лечение с адалимумаб при индукционната доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2.

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

Обострянето на заболяването е дефинирано като повишение на PMS с 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 след това продължават по съответната си поддържаща схема на прилагане.

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 отделен субскор > 1) на Седмица 52 при пациентите с клиничен отговор според PMS на Седмица 8.

Честотата на клинична ремисия според PMS на Седмица 8 за пациентите във всяка двойно-сляпа

индукционна група с адалимумаб са представени в Таблица 31.

Таблица 31 Клинична ремисия според PMS на 8 седмици

	Адалимумаб[а] максимално 160 mg на Седмица 0/плацебо на Седмица 1 N = 30	**Адалимумаб[б, в] максимално 160 mg на Седмица 0 и Седмица 1 N = 47**
Клинична ремисия	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
[а] Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1 и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 [6] Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1 и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 [в] Не включва открита индукционна доза адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 Забележка 1: И двете индукционни групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на Седмица 4 и Седмица 6 Забележка 2: При пациентите с липсващи стойности на Седмица 8 се счита, че не са постигнали 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 ≥ 30% от изходното ниво) при пациентите с отговор на Седмица 8, заздравяване на лигавицата според FMS (дефинирано като ендоскопски скор по Mayo ≤ 1) при пациентите с отговор на Седмица 8, клинична ремисия според FMS при пациентите с ремисия на Седмица 8 и дялът на участниците с ремисия без кортикостероиди според FMS при пациентите с отговор на Седмица 8 са оценени при пациентите, които получават адалимумаб двойносляпо поддържащи дози максимално 40 mg през седмица (0,6 mg/kg) и максимално 40 mg всяка седмица (0,6 mg/kg) (Таблица 32).

Таблица 32 Резултати за ефикасността на 52 седмици

	Адалимумаб[а] максимално 40 mg през седмица N = 31	**Адалимумаб[6] максимално 40 mg всяка седмица N = 31**
Клинична ремисия на Седмица 8 според PMS респондери	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Клиничен отговор на Седмица 8 според PMS респондери	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Заздравяване на лигавицата на Седмица 8 с отговор според PMS респондери	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Клинична ремисия на Седмица 8 според PMS респондери	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Ремисия без кортикостероиди на Седмица 8 според PMS[в] респондери	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 Индекс за активност на улцерозен колит при педиатрични пациенти (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (дефинирано като намаление на PUCAI ≥ 20 точки от изходното ниво) и клинична ремисия съгласно PUCAI (дефинирано като PUCAI < 10) на Седмица 8 и Седмица 52 (Таблица 33).

Таблица 33 Резултати за изследователски крайни точки според PUCAI

	Седмица 8	
	Адалимумаб[а] максимално 160 mg на Седмица 0/плацебо на Седмица 1 N = 30	**Адалимумаб[б,в] максимално 160 mg на Седмица 0 и Седмица 1 N = 47**
Клинична ремисия според PUCAI респондери	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Клиничен отговор според PUCAI респондери	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
Клинична ремисия според PUCAI на Седмица 8 според PMS респондери	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Клиничен отговор според PUCAI на Седмица 8 според PMS респондери	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[а] Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) през Седмица 0, плацебо на Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2
[б] Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2
[в] Не включва открита индукционна доза адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2
[г] Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица
[д] Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица
Забележка 1: И двете индукционни групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на Седмица 4 и Седмица 6
Забележка 2: При пациентите с липсващи стойности през Седмица 8 се счита, че не са постигнали 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 в Седмица 52

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

Качество на живот

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

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

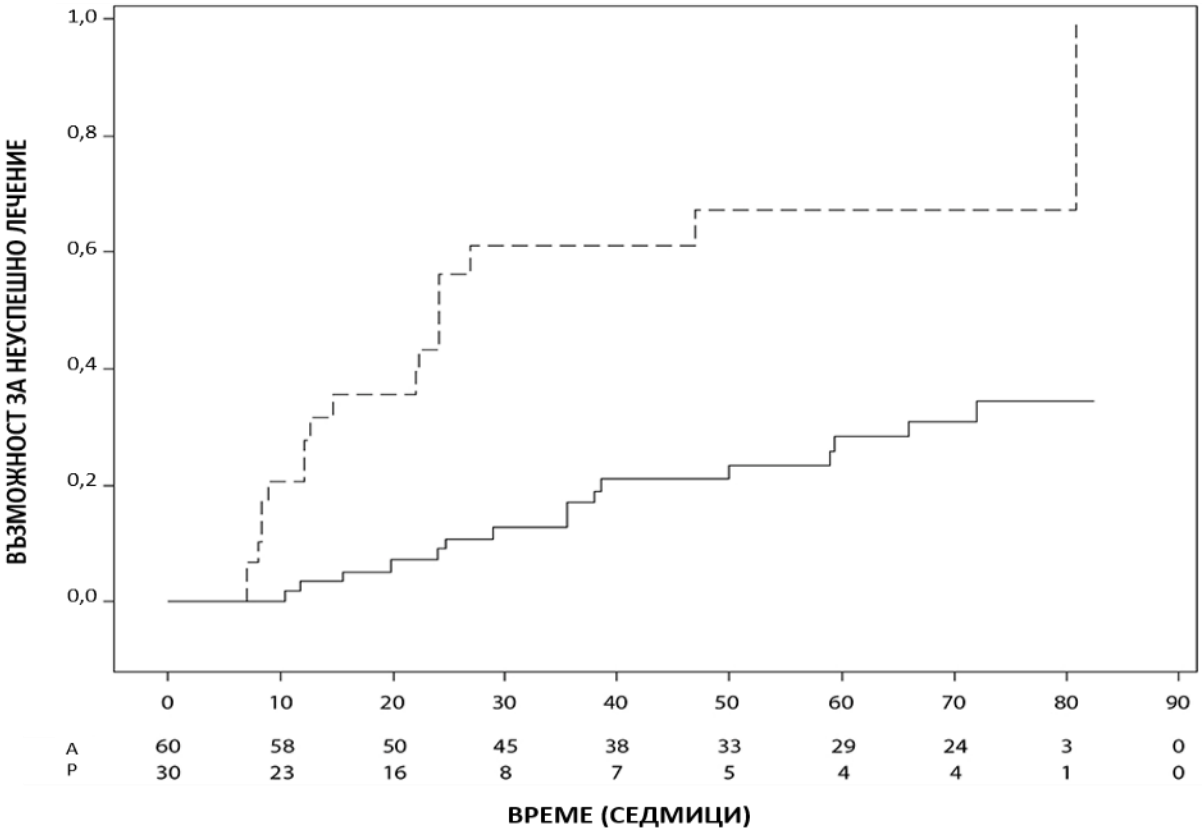
Увеит при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойномаскирано, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти от 2 до < 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били рефрактерни на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са получавали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако са < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако са ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с тяхната доза метотрексат на изходното ниво.
Основната крайна точка е „време до неуспех на лечението“. Критериите, определящи неуспех на лечението, са влошаване или продължителна липса на подобрение на очното възпаление, частично подобрение с развитие на трайни очни съпътстващи заболявания или влошаване на очните съпътстващи заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарства и прекъсване 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 логаритмичен рангов тест). Средното време до неуспех на лечението е 24,1 седмици при участници, лекувани с плацебо, а средното време до неуспех на лечението при участници, лекувани с адалимумаб, не може да се оцени, тъй като неуспех на лечението са имали по-малко от половината от тези участници. Адалимумаб значително намалява риска от неуспех на лечението със 75% в сравнение с плацебо, както е показано от коефициента на риск (HR = 0,25 [95% ДИ: 0,12, 0,49]).

Фигура 3: Кривите на Kaplan-Meier обобщават времето до неуспех на лечението в педиатричното проучване при увеит



Лечение – – – – с плацебо ——— адалимумаб
Забележка: P = плацебо (брой случаи в риск); A = адалимумаб (брой случаи 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. Средната абсолютна бионаличност на адалимумаб, изчислена от три проучвания след единична подкожна доза 40 mg, е 64%. След единични интравенозни дози, вариращи от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са пропорционални на дозата. След дози 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 при 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 пациенти с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в стационарно състояние са съответно приблизително 5 μg/ml (без съпътстващ метотрексат) и 8 до 9 μg/ml (със съпътстващ метотрексат). Най-ниските нива на адалимумаб в серума в стационарно състояние се увеличават приблизително пропорционално на дозата след подкожно прилагане на 20, 40 и 80 mg през седмица и всяка седмица.

След прилагане на 24 mg/m^2 (максимум 40 mg) подкожно през седмица при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА), които са били от 4 до 17 годишни, средната най-ниска концентрация на серумен адалимумаб в стационарно състояние (стойности, измерени от седмица 20 до 48), е била 5,6 ± 5,6 μg/ml (102% CV) за адалимумаб без съпътстващ метотрексат и

10,9 ± 5,2μg/ml (47,7% CV) със съпътстващ метотрексат.

При пациенти с полиартикуларна ЮИА, които са на възраст 2 до < 4 години или на възраст 4 и повече години с тегло < 15 kg, дозирани с адалимумаб 24 mg/m2, средните концентрации на най-ниския серум на адалимумаб в стационарно състояние са били 6,0 ± 6,1 μg/ml (101% CV) за адалимумаб без съпътстващ метотрексат и 7,9 ± 5,6 μg/ml (71,2% CV) със съпътстващ метотрексат.

След прилагане на 24 mg/m2 (максимум 40 mg) подкожно през седмица при пациенти със свързан с ентезит артрит, които са от 6 до 17 годишни, средната най-ниска концентрация на серумен адалимумаб в стационарно състояние (стойности, измерени от седмица 24), е била 8,8 ± 6,6 μg/ml за адалимумаб без съпътстващ метотрексат и 11,8 ± 4,3 μg/ml със съпътстващ метотрексат.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни пациенти с нерентгенографски аксиален спондилоартрит, средната (±SD) най-ниска концентрация в стационарно състояние на седмица 68 е 8,0 ± 4,6 μg/ml.

При възрастни пациенти с псориазис средната най-ниска концентрация в стационарно състояние е 5 μg/ml по време на лечение с адалимумаб 40 mg през седмица като монотерапия.

След подкожно приложение на 0,8 mg/kg (максимум 40 mg) през седмица при педиатрични пациенти с хроничен плакатен псориазис, средната ± SD най-ниска концентрация на адалимумаб в стационарно състояние е приблизително 7,4 ± 5,8 μg/ml (79% CV).

При възрастни пациенти с гноен хидраденит, при доза 160 mg адалимумаб на седмица 0, последвана от 80 mg на седмица 2, се постигат най-ниски серумни концентрации на адалимумаб приблизително 7 до 8 μg/ml на седмица 2 и седмица 4. Средната най-ниска концентрация в стационарно 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 пациенти в юношеска възраст с ГХ се прогнозира чрез популационно фармакокинетично моделиране и симулация въз основа на фармакокинетични данни при различните показания при други педиатрични пациенти (педиатричен псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и ентезит-свързан артрит). Препоръчителната схема на дозиране за ГХ при юноши е 40 mg през седмица. Тъй като експозицията на адалимумаб може да се повлияе от размера на тялото, юноши с по-голямо телесно тегло и недостатъчен отговор могат да имат полза от получаване на препоръчителната за възрастни доза 40 mg всяка седмица.

При пациенти с болест на Crohn натоварващата доза 80 mg адалимумаб на седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб на седмица 2, постига най-ниски серумни концентрации на адалимумаб приблизително 5,5 μg/ml по време на въвеждащия период. Натоварващата доза 160 mg адалимумаб на седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб на седмица 2, постига най-ниски серумни концентрации на адалимумаб приблизително 12 μg/ml по време на въвеждащия период. Средни най-ниски нива в стационарно състояние приблизително 7 μg/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 болест на Crohn, въвеждащата доза на адалимумаб по отворен етикет е 160/80 mg или 80/40 mg съответно в седмици 0 и 2, в зависимост от границата на разделение по телесно тегло от 40 kg. В седмица 4 пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 към групите за поддържащо лечение със стандартна доза (40/20 mg през седмица) или ниска доза (20/10 mg през седмица) въз основа на телесното им тегло. Средната (±SD) серумна концентрация на адалимумаб, постигната на седмица 4, е 15,7 ± 6,6 μg/ml при пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и 10,6 ± 6,1 μg/ml при пациенти < 40 kg (80/40 mg).

За пациенти, които са останали на своята рандомизирана терапия, средните (±SD) най-ниски концентрации на адалимумаб в седмица 52 са били 9,5 ± 5,6 μg/ml за групата със стандартна доза и 3,5 ± 2,2 μg/ml за групата с ниска доза. Средните най-ниски концентрации са поддържани при пациенти, които продължават да получават лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациенти, при които дозата е повишена от схема през седмица на седмична схема, средните (±SD) серумни концентрации на адалимумаб в седмица 52 са били 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, седмично) и 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, седмично).

При пациенти с улцерозен колит натоварващата доза от 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 стационарно състояние от приблизително 8 μg/ml са наблюдавани при пациенти с улцерозен колит, които са получавали поддържаща доза от 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±3,28 μg/ml на Седмица 52. При пациентите, които получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица, средната (±SD) най-ниска серумна концентрация в стационарно състояние на адалимумаб е 15,7±5,60 μg/ml на Седмица 52.

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

Експозицията на адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит се прогнозира чрез популационно фармакокинетично моделиране и симулация въз основа на фармакокинетични данни при различните показания при други педиатрични пациенти (педиатричен псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и ентезит-свързан артрит). Няма налични клинични данни за експозицията при употребата на натоварваща доза при деца < 6 години. Прогнозираните данни за експозицията показват, че при липса на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално увеличаване на системната експозиция.

Фармакокинетичното и фармакокинетично/фармакодинамичното моделиране и симулацията предвиждат сравнима експозиция и ефикасност на адалимумаб при пациенти, лекувани с 80 mg през седмица в сравнение с 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 педиатрична популация

Въз основа на данните от клинични изпитвания при пациенти с ЮИА (pJIA и ERA), е установена връзка експозиция - отговор между плазмените концентрации и отговор PedACR 50. Привидната плазмена концентрация на адалимумаб, при която се постига половината от максималната вероятност за отговор PedACR 50 (EC50) е 3 μg/ml (95% CI: 1-6 μg/ml).

Връзките експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен плакатен псориазис са установени съответно за PASI 75 и PGA, отчетливи или минимални. PASI 75 и PGA се повишава отчетливо или минимално с увеличаване на концентрациите на адалимумаб, и двете с подобен привиден EC50 приблизително 4,5 μg/mL (95% ДИ 0,4-47,6 и 1,9-10,5, съответно).

Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи с данни от над 1 300 пациенти с РА показват тенденция към по-висок привиден клирънс на адалимумаб с повишаване на телесното тегло. След коригиране за

разликите в теглото, полът и възрастта изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Серумните нива на несвързан адалимумаб (несвързан с анти-адалимумаб антитела, ААА) са наблюдавани като по-ниски при пациенти с измерим 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 хора на базата на проучвания за токсичност при единична доза, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Проведено е ембриофетално проучване за токсичност на развитието/проучване за перинаталното развитие 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. Не са извършени нито проучвания за карциногенност, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност с адалимумаб поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачи и поради развитието на неутрализиращи антитела при гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Оцетна киселина
Натриев ацетат трихидрат
Глицин
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка Yuflyma може да се съхранява при температури до максимум 25°C за период до 31 дни. Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка трябва да бъдат защитени от светлина и да се изхвърлят, ако не се използват в рамките на 31-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Yuflyma 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки от:
- 1 предварително напълнена спринцовка (0,4 ml стерилен разтвор) с 2 напоени със спирт тампона.
- 2 предварително напълнени спринцовки (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 напоен със спирт тампон.
- 4 предварително напълнени спринцовки (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 напоен със спирт тампон.
- 6 предварително напълнени спринцовки (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 напоен със спирт тампон.

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

Спринцовката е направена от стъкло тип I с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки от:
- 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата (0,4 ml стерилен разтвор) с 2 напоени със спирт тампона.
- 2 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 напоен със спирт тампон.
- 4 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 напоен със спирт тампон.
- 6 предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 напоен със спирт тампон.

Yuflyma 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за употреба от пациента, съдържаща предварително напълнена спринцовка. Спринцовката вътре в писалката е направена от стъкло тип 1 с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки от:
- 1 предварително напълнена писалка (0,4 ml стерилен разтвор) с 2 напоени със спирт тампона.
- 2 предварително напълнени писалки (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 напоен със спирт тампон.
- 4 предварително напълнени писалки (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 напоен със спирт тампон.
- 6 предварително напълнени писалки (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 напоен със спирт тампон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Yuflyma 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/20/1513/001
EU/1/20/1513/002
EU/1/20/1513/003
EU/1/20/1513/004

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

EU/1/20/1513/005
EU/1/20/1513/006
EU/1/20/1513/007
EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/20/1513/009
EU/1/20/1513/010
EU/1/20/1513/011
EU/1/20/1513/012

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

Дата на първо разрешаване: 11 февруари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка еднодозова предварително напълнена писалка 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб (adalimumab).

Адалимумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, получено в клетки от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледокафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Yuflyma 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, включително метотрексат, е недостатъчен.
- лечението на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит при възрастни, които не са лекувани преди това с метотрексат.

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

Установено е, че адалимумаб намалява скоростта на прогресия на увреждането на ставите, измерено

чрез рентгенография, и подобрява физическата функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

Псориазис

Yuflyma е показан за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия.

Гноен хидраденит (ГХ)

Yuflyma е показан за лечение на активен умерен до тежък гноен хидраденит (акне инверза) при възрастни и юноши от 12 години с недостатъчен отговор към конвенционална системна терапия за ГХ (вж. точка 5.1 и 5.2).

Болест на Crohn

Yuflyma е показан за лечение на умерена до тежка активна болест на Crohn при възрастни пациенти, които не са имали отговор въпреки пълния и адекватен курс на лечение с кортикостероид и/или имуносупресор; или които имат непоносимост към или медицински противопоказания за такива терапии.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Yuflyma е показан за лечение на умерена до тежка активна болест на Crohn при педиатрични пациенти (на възраст от 6 години), които са имали недостатъчен отговор на конвенционална терапия, включително първична хранителна терапия и кортикостероид и/или имуномодулатор, или които имат непоносимост към или противопоказания за такива терапии.

Улцерозен колит

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Увеит

Yuflyma е показан за лечение на неинфекциозен междинен, заден и панувеит при възрастни пациенти, които са имали неадекватен отговор към кортикостероиди, при пациенти, при които е необходимо да се намали дозата на кортикостероидите или при които лечението с кортикостероиди е неподходящо.

Педиатричен увеит

Yuflyma е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при пациенти на възраст от 2 години, които са имали неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционална терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението с Yuflyma трябва да се започне и наблюдава от лекари специалисти с опит в диагностиката и лечението на заболявания, за които е показан Yuflyma. Офталмолозите се съветват да се консултират с подходящ специалист преди започване на лечение с Yuflyma (вж. точка 4.4). На пациентите, лекувани с Yuflyma, трябва да се даде Напомняща карта на пациента.

След подходящо обучение за техниката на инжектиране пациентите могат самостоятелно да си инжектират Yuflyma, ако техният лекар прецени, че това е подходящо и при необходимост с медицинско проследяване.

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

Глюкокортикоидите, салицилатите, нестероидните противовъзпалителни средства, (НСПВС),или аналгетиците може да продължат да се използват по време на лечението с Yuflyma. По отношение на комбинацията с модифициращи болестта антиревматични лекарства, различни от метотрексат, вижте точка 4.4 и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, при които има намаляване на отговора към Yuflyma 40 mg, прилаган през седмица, може да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици от лечението. При пациент, който не се повлиява в рамките на този период от време трябва да се обмисли продължителна терапията.

Псориазис

Препоръчителната доза Yuflyma при възрастни пациенти се състои от начална доза 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Yuflyma 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка се предлага за поддържащата доза.

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

След 16 седмици, пациенти с недостатъчен отговор към Yuflyma 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 продължаване на терапията с 40 mg седмично или 80 mg през седмица трябва да бъдат внимателно обмислени при пациент с недостатъчен отговор след повишаването на дозата (вж. точка 5.1). Ако се постигне адекватен отговор с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, дозировката може впоследствие да се намали до 40 mg през седмица.

Гноен хидраденит

Препоръчителната схема на дозиране на Yuflyma за възрастни пациенти с гноен хидраденит (ГХ) се състои от начална доза 160 mg на ден 1 (прилагани като две инжекции от 80 mg в един ден или като една инжекция от 80mg на ден в два последователни дни), последвани от 80 mg две седмици по-

късно на ден 15. Две седмици по-късно (ден 29) се продължава с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Антибиотиците могат да бъдат продължени по време на лечението с Yuflyma, ако е необходимо. Препоръчва се пациентът да прави локално промиване с антисептик на лезиите от ГХ ежедневно по време на лечението с Yuflyma.

Продължителната терапия след 12 седмици трябва да бъде внимателно преразгледана при пациент без подобрение в рамките на този период от време.

Ако лечението бъде прекъснато, може отново да се започне с Yuflyma 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 дозиране на Yuflyma 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 към терапията, схемата 160 mg на седмица 0 (прилаган като две инжекции от 80 mg в един ден или като една инжекция от 80 mg на ден в продължение на два последователни дни), 80 mg на седмица 2, 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 Yuflyma и признаците и симптомите на заболяването рецидивират, Yuflyma 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 намаляване на отговора към Yuflyma 40 mg, прилаган през седмица, може да има полза от увеличаване на дозата до 40 mg Yuflyma всяка седмица или 80 mg през седмица.

Някои пациенти, при които не е имало отговор до седмица 4, може да имат полза от продължаване на поддържащата 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 Yuflyma при индукционна схема за възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg на седмица 0 (прилаган като две инжекции от 80 mg в един ден или като една инжекция от 80 mg на ден в два последователни дни) и 80 mg на 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 имат намаляване на отговора към Yuflyma 40 mg, прилаган през седмица, може да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg Yuflyma всяка седмица или 80 mg през седмица.

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

Увеит

Препоръчителната доза Yuflyma 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 Yuflyma 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 лечението с Yuflyma.

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

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Yuflyma не е проучван в тези популации от пациенти. Не могат да бъдат направени препоръки за дозата.

Педиатрична популация

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

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

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

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

Антибиотиците могат да бъдат продължени по време на лечението с Yuflyma, ако е необходимо. Препоръчва се пациентът да прави локално промиване с антисептик на лезиите от ГХежедневно по време на лечението с Yuflyma.

Продължителната терапия след 12 седмици трябва да бъде внимателно преразгледана при пациент без подобрение в рамките на този период от време.

Ако лечението бъде прекъснато, може отново да се започне Yuflyma, както е уместно.

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 Yuflyma при пациенти с болестта на Crohn от 6 до 17 годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 1). Yuflyma се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 1. Доза на адалимумаб при педиатрични пациенти с болестта 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, че има нужда от по-бърз отговор на терапията, като се има предвид, че рискът от нежелани събития може да е по-висок при използване на по-висока въвеждаща доза, може да се използва следната доза: • 80 mg в седмица 0 и 40 mg в седмица 2	20 mg през седмица
≥ 40 kg	• 80 mg в седмица 0 и 40 mg в седмица 2 В случай, че има нужда от по-бърз отговор на терапията, като се има предвид, че рискът от нежелани събития може да е по-висок при използване на по-висока въвеждаща доза, може да се използва следната доза: • 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2	40 mg през седмица

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 при това показание.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Таблица 2. Доза Yuflyma за педиатрични пациенти с улцерозен колит

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

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

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

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

Педиатричен увеит

Препоръчителната доза Yuflyma при педиатрични пациенти с увеит от 2 годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 3). Yuflyma се прилага чрез подкожна инжекция.

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

Таблица 3. Доза на Yuflyma за педиатрични пациенти с увеит

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

Когато се започне терапия с Yuflyma, натоварваща доза от 40 mg за пациенти < 30 kg или 80 mg за пациенти ≥ 30 kg могат да се прилагат една седмица преди началото на поддържащата терапия. 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

Yuflyma се прилага чрез подкожна инжекция.

Пълните указания за приложение са дадени в листовката.

Yuflyma е наличен в опаковки с друго количество на активното вещество в дозова единица и други видове опаковки.

4.3. Противопоказания

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

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

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

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Инфекции

Пациентите, приемащи TNF-антагонисти, са по-податливи 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 Yuflyma. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да отнеме до четири месеца, наблюдението трябва да продължи през този период.

Лечението с Yuflyma не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции, докато инфекциите не бъдат контролирани. 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 Yuflyma трябва да се имат предвид преди започване на терапия (вж. *Други опортюнистични инфекции*).

Пациентите, които развият нова инфекция, докато са подложени на лечение с Yuflyma, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и да преминат пълна диагностична оценка. Приложението на Yuflyma 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 Yuflyma при пациенти с анамнеза за рецидивираща инфекция или с подлежащи състояния, които могат да предразполагат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имуносупресивни лекарства.

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 пневмоцистис, при пациенти, получаващи адалимумаб.

Други сериозни инфекции, наблюдавани при клинични изпитвания, включват пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия. Съобщава се за хоспитализация или летални 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 Yuflyma 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 имуносупресивна 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 и резултатите от тези тестове да бъдат записани в Напомнящата картата 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 Yuflyma (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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 терапия с Yuflyma се появят признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна инфекция (напр. упорита кашлица, загуба на тегло, ниска треска, безразличие).

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 Yuflyma 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 Yuflyma. За пациенти, които имат положителен тест за инфекция с хепатит В, се препоръчва консултация с лекар с опит в лечението на хепатит В.

Носителите на вирусен хепатит В (HVB), които се нуждаят от лечение с Yuflyma, 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 налични адекватни данни от лечението на пациенти, които са носители на HBV с антивирусна терапия заедно с терапия с TNF-антагонисти, за да се предотврати реактивиране на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, трябва да се спре Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 потискане на свръхчувствителност от забавен тип, потискане на имуноглобулинови нива или промяна в изброяването на ефектор Т-, В-, NK-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. Това събитие обаче е рядко. 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, 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 ≤ 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 при 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 Yuflyma. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Yuflyma (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 ради това трябва да се внимава допълнително при обмислянето на лечение с Yuflyma при тези пациенти (вж. точка 4.8).

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

В експлораторно клинично изпитване, оценяващо употребата на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), са съобщени 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 от страна 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 приемат Yuflyma. Трябва да се обмисли преустановяване на терапията с Yuflyma при пациенти с потвърдени значими хематологични аномалии.

Ваксинации

Подобни антитяло-отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и противогрипната тривалентна вирусна ваксина 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 Yuflyma .

Пациентите, приемащи Yuflyma, 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. Yuflyma трябва да се използва внимателно при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (NYHA клас I/II). Yuflyma е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Yuflyma трябва да се преустанови при пациенти, които развият нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

Лечението с Yuflyma 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 Yuflyma и е положителен за антитела срещу двойноверижна ДНК, не трябва да се прилага по-нататъшно лечение с Yuflyma (вж. точка 4.8).

Едновременно приложение на биологични НСПВС 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 прояви на токсичност 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).

Операция

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 по време на лечение с Yuflyma, трябва да бъде внимателно наблюдаван за инфекции и трябва да се предприемат подходящи действия. Има ограничен опит по отношение на 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.

Старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с адалимумаб участници на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока, отколкото при 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 старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Съдържание на натрий

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

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучен при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориатичен артрит, приемащи адалимумаб като монотерапия и приемащите едновременно метотрексат. Образуването 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).

Не се препоръчва комбинацията от адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.4 „Едновременно приложение на биологични DMARDs или TNF-антагонисти“).

Не се препоръчва комбинацията от адалимумаб и абатацепт (вж. точка 4.4 „Едновременно приложение на биологични НСПВС 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 й поне пет месеца след последното лечение с Yuflyma.

Бременност

Проспективно събрани данни от голям брой (приблизително 2 100) случаи на бременност с експозиция на адалимумаб, завършили с живо раждане с известен изход, включително повече от 1 500 с експозиция през първия триместър, не показват увеличение на степента на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър 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 честотата на големи вродени дефекти. Честотата на случайте на бременност, завършваща с най-малко едно живо родено дете 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 БК и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% ДИ 0,31-4,16). Коригираният OR (считащ изходните разлики) е 1,10 (95% CI 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 TNFα, 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 деца, родени от жени, лекувани с адалимумаб по време на бременност. Следователно, тези деца може да са изложени на повишен риск от инфекция. Прилагането на живи ваксини (напр. ваксина против BCG) при деца, 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, като наличието на адалимумаб в кърмата е с концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво при майката. Прилаганите перорално имуноглобулини G се подлагат на чревна протеолиза и имат слаба бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмените новородени/бебета. Следователно, Yuflyma 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

Yuflyma повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След прилагането на Yuflyma може да се появи вертиго и зрително увреждане (вж. точка 4.8).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Адалимумаб е проучван при 9 506 пациенти в основните контролирани изпитвания открити изпитвания в продължение на 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 (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, пациенти с гноен хидраденит 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 двойно-

сляпата, контролирана част от основните проучвания, е 5,9% за пациентите, приемащи адалимумаб, и 5,4% за лекуваните с контрола пациенти.
.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища и синуит), реакции на мястото на инжектиране (еритем, 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

Следният списък с нежелани реакции се основава на опита от клинични изпитвания и на постмаркетинговия опит и се показва по системо-органен клас (SOC) и честота в Таблица 4 по-долу: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). 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 реакции

Системо-органни класове	**Честота**	**Нежелана реакция**
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, синузит, фарингит, назофарингит и херпес-вирусна пневмония)
	Чести	Системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип), интестинални инфекции (включително вирусен гастроентерит), инфекции на кожата и меките тъкани (включително паронихия, целулит, импетиго, некротизиращ фасциит и херпес зостер), инфекции на ухото, инфекции на устната кухина (включително

		херпес симплекс, херпес на устната кухина и инфекции на зъбите), инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), гъбични инфекции, ставни инфекции,
	Нечести	Неврологични инфекции (включително вирусен менингит) опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиоидомикоза, хистоплазмоза и инфекция причинена от *mycobacterium avium complex*), бактериални инфекции, очни инфекции, дивертикулит[1)]
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)*	Чести	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) доброкачествени неоплазми
	Нечести	Лимфом**, солидни тумори на вътрешните органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	Левкемия[1)]
	С неизвестна честота	Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом[1)] Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата)[1)], Сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза[1)], васкулит

	Редки	Анафилаксия[1)]
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни коренчета
	Нечести	Мозъчносъдови инциденти [1)] тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) [1)]
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите
	Нечести	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Глухота, тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	Тахикардия
	Нечести	Миокарден инфаркт[1)] аритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, зачервяване,

		хематом
	Нечести	Аневризма на аортата оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробен емболия [1)] интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив[1)]
	Редки	Белодробна фиброза[1)]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, „sicca“ синдром (сухота в очите и устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата[1)]
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит реактивация на хепатит B[1)] автоимунен хепатит[1)]
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност[1)]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително ексфолиативен обрив)

	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис)[1)] уртикария, поява на синини (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алопеция[1)], пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване, поява на белези
	Редки	Еритема мултиформе[1)], синдром на Stevens-Johnson [1)], ангиоедем[1)], кожен васкулит[1)] лихеноидна кожна реакция[1)]
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозит[1)]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром[1)]
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците хематурия
	Нечести	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия[1)]
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и

		кървене(включително удължаване на активираното парциално тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително анти-двойноверижна 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 се намира на друго място в точки 4.3, 4.4 и 4.8

** включително продължаващи проучвания открити изпитвания

[1)] включително спонтанно съобщавани данни

[2)] Промяна тав теглото спрямо изходното ниво за адалимумаб варира средно от 0,3 до 1,0kg при показанията за възрастни в сравнение с (минус) -0,4 до 0,4kg 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 с гноен хидраденит (ГХ), лекувани с адалимумаб ежеседмично, съответства на известния профил на безопасност на адалимумаб.

Увеит

Профилът на безопасност за пациенти увеит, лекувани с адалимумаб ежеседмично, съответства на известния 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 синузит. 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 при 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 милиарна и извънбелодробни локализация) 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 плакатен 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, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС, псориатичен артрит; псориазис, гноен хидраденит, 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 изпитвания и текущи и завършени открити продължения на изпитванията с медиана от около 3,3 години, включващи 6 427 пациенти и над 26 439 пациентогодини на терапия, наблюдаваната честота на злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомни кожни ракови заболявания, 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, спонтанно докладваната честота на злокачествени заболявания е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини лечение. Честотите на спонтанно съобщените 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 раздел 4.4).

Автоантитела

Пациентите са имали серумни проби, тествани за автоантитела в множество времеви точки в проучвания при 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 на изходно ниво отрицателни титри на 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 псориатичен 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 от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани изпитвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и псориатичен артрит с контролна продължителност в диапазона от 4 до 104 седмици, повишени нива на ALT ≥ 3 x 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 ≥ 3 x 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 ≥ 3 x ULNB в изпитването от 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 ≥ 3 x ULN се наблюдава при 0,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и 0,9% от пациентите с контролирано лечение.

В изпитването от фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn при деца, които са оценили ефикасността и безопасността на две поддържащи схеми на прилагане, коригирани спрямо телесното тегло след въвеждаща, коригирана спрямо телесното тегло след въвеждаща, коригирана спрямо телесната маса, терапия, до 52 седмици лечение, повишение на ALT ≥ 3 x ULN е настъпило при 2,6% (5/192) от пациентите, от които 4 са получавали съпътстващи имуносупресори на изходно ниво.

В контролирани изпитвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с плакатен 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 от фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакатен псориазис не са настъпили повишени нива на ALT ≥ 3 X ULN.

В контролирани изпитвания с адалимумаб (начална дози 160 mg на седмица 0 и 80 mg на седмица 2, последвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4), при пациенти с гноен хидраденит 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 (начална 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 от 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица (N = 31) и поддържаща доза от 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица (N = 32) след коригирана според телесното тегло индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 (N = 63), или индукционна доза от 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1 и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 (N = 30), повишения на ALT ≥ 3 X ULN се наблюдават при 1,1% (1/93) от пациентите.

За всички показания в клиничните изпитвания пациентите с повишени ALT са били асимптоматични и в повечето случаи наблюдаваното повишение е било преходно и е отшумяло при продължително лечението. 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 при болестта на Crohn при възрастни са наблюдавани по-високи 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 тумор некротизиращ фактор алфа (TNF-α). АТС код: L04AB04

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

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира 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 IC_{50} от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични ефекти

След лечение с адалимумаб се наблюдава бързо намаляване на нивата на реагентите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (ESR)) и серумните цитокини (IL-6) в сравнение с изходното ниво при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матричните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които водят до 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 хронично 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 гноен хидраденит. 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 TNFα. 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 при ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на адалимумаб са оценени в пет рандомизирани, двойнослепи и добре контролирани проучвания. Някои пациенти са лекувани с продължителност до 120 месеца. Болката на мястото на инжектиране на адалимумаб 40 mg/0,4 ml е оценена в две рандомизирани, активни контролни, единичнослепи проучвания, с два периода на кръстосано проучване.

Проучване I при РА оценява 271 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са ≥ 18 години, имат неуспешно лечение с поне едно модифициращо заболяването, антиревматично лекарство и недостатъчна ефикасност с метотрексат при дози от 12,5 до 25 mg (10 mg при непоносимост към метотрексат) всяка седмица и чиято доза метотрексат остава постоянно 10 до 25 mg всяка седмица. Дози 20, 40 или 80 mg адалимумаб или плацебо са давани през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II при РА оценява 544 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са ≥ 18 години и имат неуспешно лечение с поне едно модифициращо заболяването антиревматично лекарство. Дози 20 или 40 mg адалимумаб са прилагани чрез подкожна инжекция през седмица като плацебо е прилаган през другите седмици или всяка седмица в продължение на 26 седмици; плацебо се дава всяка седмица за същата продължителност. Не е позволено използването на други модифициращи заболяването антиревматични лекарства.

Проучване III при РА оценява 619 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са ≥ 18 години и които са имали недостатъчен отговор към метотрексат при 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 и, инжекции плацебо през другите седмици. След приключване на първите 52 седмици, 457 пациенти са включени във фазата на открито продължение, при която 40 mg адалимумаб/МТХ се прилага през седмица до 10 години.

Проучване IV при РА оценява основно безопасността при 636 пациенти с умерен до тежък активен

ревматоиден артрит, които са на възраст ≥ 18 години. На пациентите е позволено да не са лекувани преди това с модифициращи болестта антиревматични лекарства или да останат на провежданата в момента антиревматична терапия, при условие че терапията е най-малко 28 дни с установена доза. Тези терапии включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлорохин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са рандомизирани на 40 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване V при РА оценява 799 нелекувани преди това 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 като монотерапия и монотерапия с метотрексат за намаляване на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит в продължение на 104 седмици. След приключване на първите 104 седмици, 497 пациенти са включени във фазата на открито продължение, при която 40 mg адалимумаб се прилага през седмица до 10 години.

При всяко от проучванията VI и VII при РА се оценяват 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 еднична инжекция от противоположното лекарство при следващата им доза.

Първичната крайна точка в проучвания I, II и III при РА и вторичната крайна точка в проучване IV при РА е процентът на пациентите, които са постигнали отговор 20 по ACR на седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V при РА е процентът на пациентите, които са постигнали отговор по ACR 50 на седмица 52. Проучванията III и V при РА имат допълнителна първична крайна точка през 52-те седмици на забавяне на прогресията на заболяването (както е установено чрез резултати от рентгеново изследване). Проучване III при РА също има първична крайна точка, свързана с промените в качеството на живот. Първичната крайна точка в проучвания VI и VII при 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 при РА. Резултатите за доза 40 mg, прилагана през седмица са обобщени в Таблица 5.

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

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

12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 месеца	3,3%	23,8%	1.8%	12,4%	2.5%	20,8%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	4,5	23,2%

[а] Проучване I на РА в 24 седмица, проучване II на РА в 26 седмица и проучване III на РА в 24 и 52 седмици
[б] 40 mg адалимумаб прилагани през седмица
[в] MTX= метотрексат
[**] $p < 0,01$, адалимумаб *спрямо* плацебо

В проучвания I-IV при РА, всички отделни компоненти на критериите за отговор по ACR (брой болезнени и подути стави, оценка на лекаря и пациента за активност на заболяването и болката, 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 при РА тези подобрения са поддържани през всичките 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 отговор по ACR 20; 72 пациенти (63,2%) имат отговор по ACR 50; и 41 пациенти (36%) имат отговор по ACR 70. 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 отговор по ACR 20; 56 пациенти (69,1%) имат отговор по ACR 50; и 43 пациенти (53,1%) имат отговор по ACR 70.

В проучване IV при РА, ACR 20 отговорът при 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 при 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 при 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-добри отговори по ACR, отколкото при монотерапия с метотрексат и монотерапия с адалимумаб на седмица 52, а отговорите са запазени на 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**	**p-стойност[а]**	**p-стойност[б]**	**p-стойност[в]**
ACR 20						
Седмица 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 седмица	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
104 седмица	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

104 седмица	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0.864

[а] p-стойността е от сдвоено сравнение на метотрексат като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

[б] p-стойността е от сдвоено сравнение на адалимумаб като монотерапия и комбинирана терапия [а]далимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney

[в] p-стойността е от сдвоено сравнение на адалимумаб като монотерапия и метотрексат като монотерапия, използвайки U теста на Mann-Whitney

В отвореното продължение на проучване V при РА, се поддържат процентите на отговор по ACR при проследяване за период 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 отговор по ACR 20; 127 пациенти (74,7%) имат отговор по ACR 50; и 102 пациенти (60,0%) имат отговор по ACR 70.

На 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 има превъзходство клинично и статистически в сравнение с метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапия с адалимумаб ($p < 0,001$) за постигане на затишие на заболяването при пациенти с наскоро диагностициран умерен до тежък ревматоиден артрит. Отговорът при 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%) е съобщено, че са в ремисия след 10 години.

Рентгенографски отговор

В проучване III при РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са имали средна продължителност на ревматоиден артрит приблизително 11 години, структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и изразено като промяна в модифицирания Общ скор по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скорът за ерозия и скорът за стесняване на ставното пространство. Пациентите на адалимумаб/метотрексат показват 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 рентгенографски. Сред тях 48 пациенти не са показали прогресия на структурното увреждане, дефинирана като промяна от изходното ниво в mTSS 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 изходното ниво в mTSS 0,5 или по-малко.

Таблица 7
Рентгенографски средни промени в продължение на 12 месеца в проучване III при РА

	Плацебо/ MTX[а]	Адалимумаб/MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX адалимумаб/MTX (95% доверителен интервал[б])	p-стойност
Общ 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

[а] метотрексат

[б] 95% доверителни интервали за разликите в промените в резултатите между метотрексат и адалимумаб.

[в] Въз основа на рангов анализ

[г] Стеснение на ставното пространство

В проучване V при РА структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и изразено като промяна в модифицирания Общ скор по Sharp (вж. Таблица 8).

Таблица 8
Средни рентгенографски промени на седмица 52 в проучване V при РА

	МТХ n=257 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб n=274 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб/МТХ n=268 (95% доверителен интервал)	p-стойност[а]	p-стойност[б]	p-стойност[в]
Общ 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 сдвоено сравнение на метотрексат като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

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

[в] р-стойността е от сдвоено 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 изходно ниво в модифицирания Общ скор по Sharp ≤ 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 отвореното продължение на проучване V при РА, средната промяна от изходното ниво на 10-та година в модифицирания общ скор по Sharp е 10,8; 9,2 и 3,9 при пациенти, първоначално рандомизирани съответно на монотерапия с метотрексат, монотерапия с адалимумаб и комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат. Съответните проценти 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 индекса за инвалидност по Въпросника за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани изпитвания с оригиналния продукт, което е предварително определена първична крайна точка на седмица 52 в проучване III при РА. При всички

дози/схеми на адалимумаб във всичките четири проучвания е установено статистически значително по-голямо подобрение в индекса за инвалидност на HAQ от изходното ниво до месец 6 в сравнение с плацебо и в проучване III при РА, същото е наблюдавано на седмица 52. Резултатите от Краткия въпросник за здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дози/схеми на адалимумаб във всичките четири проучвания подкрепят тези находки, със статистически значимите скорове за физическия компонент (physical component summary, PCS), както и статистически значимите скорове за болка и жизненост за дозата 40 mg през седмица. Статистически значимо намаление на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хронично заболяване (functional assessment of chronic illness therapy, FACIT) е наблюдавано във всичките три проучвания, в които е оценено (RA проучвания I, III, IV).

В проучване III при РА, повечето участници, които са постигнали подобрение на физическата функция и продължили лечението поддържат подобрение до седмица 520 (120 месеца) на отворено лечение. Подобрението на качеството на живот е измервано до седмица 156 (36 месеца) и през това време подобрението се поддържа.

В проучване V при 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 на седмица 52, което се поддържа до седмица 104. Сред 250-те участници, които са завършили отвореното продължение на проучването, подобренията във физическата функция се поддържат през 10-те години лечение.

Болка на мястото на инжектиране

За сборните кръстосани проучвания VI и VII при РА е наблюдавана статистически значима разлика по отношение на болката на мястото на инжектиране веднага след прилагане между адалимумаб 40 mg/0,8 ml и адалимумаб 40 mg/0,4 ml (средна VAS от 3,7 cm спрямо 1,2 cm, скала от 0-10 cm, $P < 0,001$). Това представлява медиана на намаление на болката на мястото на инжектиране 84%.*Псориазис*

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучени при възрастни пациенти с хроничен плакатен псориазис (≥ 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 плакатен псориазис със съпътстващ псориазис на ръцете и/или краката, които са кандидати за системна терапия в рандомизирано двойно-сляпо проучване (Проучване III на псориазис).

Проучване I на псориазис (REVEAL) е оценило 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. В период А пациентите са получавали плацебо или адалимумаб с начална доза от 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 подобрение от най-малко 75% спрямо изходното ниво), са се включили в период Б и са получавали открито доза 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 (Physician's Global Assessment, PGA) на изходно ниво е варирал 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 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 от 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 варирал от „леки“ (< 1%) до „умерени“ (48%) до „тежки“ (46%) до „много тежки“ (6%).

Пациентите, участващи във всички проучвания от фаза 2 и фаза 3 на псориазис, са били подходящи за включване в продължение на изпитването с отворен етикет, където адалимумаб е даван в продължение на поне още 108 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. Таблици 9 и 10).

Таблица 9
Ps Проучване I (REVEAL) – резултати за ефикасност след 16 седмици

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

Таблица 10
Ps Проучване II (CHAMPION) – резултати за ефикасност след 16 седмици

	Плацебо N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Адалимумаб 40 mg през седмица N = 108 n (%)**
≥ 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: Отчетлив/минимален	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 с отговор по PASI 75 и са рандомизиирани повторно на плацебо в седмица 33, в сравнение с 5%,които продължават лечение с адалимумаб, p < 0,001, са имали „загуба на адекватен отговор (резултат по PASI след седмица 33 и в или преди седмица 52, което дава като резултата отговор < 50 по PASI спрямо изходното ниво с минимално увеличение от

6 точки в резултата за PASI спрямо седмица 33). От пациентите, които са загубили адекватен отговор след повторна рандомизация на 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 отговорили по PASI 75 в седмица 16 и седмица 33 са получавали непрекъсната терапия с адалимумаб за 52 седмици в проучване I на псориазис и са продължили с адалимумаб в продължението на изпитването с отворен етикет. 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 незаслепена терапия открити изпитвания (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 сотворен етикет (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти със стабилен отговор са участвали в оценка на оттегляне и повторно лечение в едно продължение на проучване с отворен етикет. 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) от 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 плакатен псориазис и псориазис на ръцете и/или стъпалата. Пациентите са получавали начална доза от 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 от 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 отворено продължение 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 11). Адалимумаб демонстрира полза от лечението при пациенти с псориазис на ноктите с различна степен на кожно засягане (BSA ≥ 10% (60% от пациентите) и BSA < 10% и ≥ 5% (40% от пациентите)).

Таблица 11
Ps Проучване IV резултати за ефикасност след 16, 26 и 52 седмици

Крайна точка	Седмица 16 Плацебо-контролирано проучване		Седмица 26 Плацебо-контролирано проучване		Седмица 52 Отворен етикет
	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
Отчетлив/минимален PGA-F и ≥ 2-степенно подобрение (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Процентна промяна в общия брой NAPSI (%) за нокти на ръцете	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, адалимумаб *спрямо* 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 в продължение на проучването с отворен етикет при възрастни пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ), които са имали непоносимост, имат противопоказание или недостатъчен отговор към най-малко 3-месечен период на системна антибиотична терапия. 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 в начална доза 160 mg на седмица 0, 80 mg на седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. Употребата на съпътстващи антибиотици не е позволена по време на проучването. След 12 седмици на лечение пациентите, които са получавали адалимумаб в Период А, са повторно рандомизирани в Период Б в 1 от 3-те групи на лечение (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациентите, които са рандомизирани на плацебо в Период А, са 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 с начална доза 160 mg на седмица 0, 80 mg на седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. 19,3% от пациентите са продължили перорална антибиотична терапия от изходното ниво по време на проучването. След 12 седмици на лечение пациентите, които са получавали адалимумаб в Период А, са повторно рандомизирани в Период Б в 1 от 3-те терапевтични групи (адалимумаб 40 mg всяка седмица, адалимумаб 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациентите, които са рандомизирани на плацебо в Период А, са разпределени да получават плацебо в Период Б.

Пациентите, участващи в проучвания ГХ-I и ГХ-II, отговарят на условията за включване в продължение на проучването с отворен етикет, в което адалимумаб 40 mg е прилаган всяка седмица. Средната експозиция във всички популации с адалимумаб е 762 дни. По време на всичките 3 проучвания пациентите са правили ежедневно промивка с локален антисептик.

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 болка на кожата е оценено с помощта на Цифрова скала за оценка при пациенти, които са включени в проучването с начален резултат 3 или повече точки по 11-точкова скала.

На седмица 12, значително по-висок дял от пациентите, лекувани с адалимумаб спрямо плацебо, постигат HiSCR. На седмица 12 значително по-голям дял от пациентите в проучване ГХ-II имат клинично значимо намаление на свързаната с ГХболка на кожата (вж. Таблица 12). Пациентите, лекувани с адалимумаб, имат значително намален риск от обостряне на заболяването по време на първите 12 седмици от лечението.

Таблица 13
Резултати за ефикасност след 12 седмици, проучвания I и II на HS

	Проучване ГХ I		**Проучване ГХ II**	
	Плацебо	**Адалимумаб 40 mg седмично**	**Плацебо**	**Адалимумаб 40 mg седмично**
Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR)[а]	N = 154 40 (26.0%)	N = 153 64 (41.8%) *	N=163 45 (27.6%)	N=163 96 (58.9%) ***
≥ 30% намаляване на кожната болка[б]	N = 109 27 (24.8%)	N = 122 34 (27.9%)	N=111 23 (20.7%)	N=105 48 (45.7%) ***
* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, адалимумаб в сравнение с плацебо [а]Сред всички рандомизирани пациенти. [б]Сред пациенти с изходна оценка на свързаната с ГХ кожна болка ≥ 3, на базата на Числова оценъчна скала 0 – 10; 0 = без кожна болка, 10 = възможно най-лошата кожна болка.				

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

По-големи подобрения на седмица 12 спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо са демонстрирани чрез специфично за кожата качество на живот, свързано със здравето, измерено чрез Дерматологичния индекс за качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI; Проучвания ГХ-I и ГХ-II), общото удовлетворение на пациента от лечението, измерено чрез Въпросника за удовлетвореност от лечението - лекарството (Treatment Satisfaction Questionnaire – medication, TSQM; Проучвания ГХ-I и ГХ-II) и физическото здраве, измерено чрез обобщения скор на физическите компоненти на SF-36 (Проучване ГХ-I).

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

Таблица 13
Дял на пациентите[a], постигащи HiSCR[б] на седмици 24 и 36 след преназначаване на лечението от седмично приложение на адалимумаб на 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%)

[c] Пациенти с поне частичен отговор към адалимумаб 40 mg седмично след 12 седмици лечение.

[d] 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 частичен отговор на седмица 12 и които са получавали продължителна седмична терапия с адалимумаб, честотата на HiSCR на седмица 48 е 68,3%, а на седмица 96 е 65,1%. При по-продължително лечение с адалимумаб 40 mg седмично за 96 седмици не са установени нови находки по отношение на безопасността.

Сред пациентите, чието лечение с адалимумаб е било оттеглено на седмица 12 в проучвания ГХ-I и ГХ-II, честотата на HiSCR 12 седмици след възобновяване на терапията с адалимумаб 40 mg седмично се е върнала към нива, подобни на наблюдаваните преди оттеглянето (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 за активна болест на Crohn (Crohn's Disease Activity Index (CDAI)) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Позволено е съпътстващото приложение на установени дози аминосалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите са продължили да получават поне едно от тези лекарства.

Индуцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I при CD (CLASSIC I) и проучване II при CD (GAIN). В проучване I на CD, 299 нелекувани с TNF-антагонисти преди това пациенти са рандомизирани в една от четирите групи на лечение; плацебо на седмици 0 и 2, 160 mg адалимумаб на седмица 0 и 80 mg на седмица 2, 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 и 40 mg на седмица 0 и 20 mg на 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 на седмица 0 и 80 mg на седмица 2 или плацебо на седмици 0 и 2. Първите 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 по отворен етикет 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2. На седмица 4 пациентите са рандомизирани на 40 mg през седмица, 40 mg всяка седмица или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите с клиничен отговор (понижение на CDAI ≥ 70) на седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези, които са без клиничен отговор на седмица 4. Постепенното намаляване на дозата на кортикостероидите е позволено след седмица 8.

В Таблица 14 са представени индуцирането на ремисия и честотата на отговор в изпитване I и

изпитване II за CD.

Тблица 14
Индуциране на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

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

Всички p-стойности са чифтни сравнения на 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, на седмица 4, 58% (499/854) от пациентите имат клиничен отговор и са оценени при първичния анализ. От пациентите с клиничен отговор на седмица 4, 48% преди това са имали експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на честота на случаите на ремисия и отговор е представено в Таблица 15. Резултатите относно клиничната ремисия остават относително постоянни, независимо от предшестващата експозиция на TNF-антагонист.

Хоспитализациите и операциите, свързани със заболяването, са статистически значимо намалени при адалимумаб в сравнение с плацебо на 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 ремисия без стероиди за ≥ 90 дни[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Клинична ремисия	12%	36%*	41%*
Клиничен отговор (CR - 100)	17%	41%*	48%*
Пациенти в ремисия без стероиди за ≥ 90 дни[a]	5% (3*66)	29% (17/58)**	20% (15/74)**

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

**p < 0,02 за адалимумаб *спрямо* плацебо по двойки сравнения на пропорциите
[a] от тези, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

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

117/276 пациенти от проучване I на CD и 272/777 пациенти от проучвания II и III на CD са проследени най-малко за 3 години терапия с адалимумаб при отворен етикет. 88 и 189 пациенти съответно продължават да бъдат в 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 скор, по специфичния за болестта въпросник за възпалителните заболявания на червата (IBDQ) е постигнато на седмица 4 при пациенти, рандомизирани на адалимумаб 80/40 mg и 160/80 mg в сравнение с плацебо, и то е наблюдавано на седмица 26 и 56 в проучване III на CD, както и сред групите на лечение с адалимумаб в сравнение с групата на плацебо.

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността адалимумаб при многократно приложение са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (скор по Мауо от 6 до 12 с ендоскопска субскор от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

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

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

Пациентите, индуцирани със 160/80 mg адалимумаб, постигат клинична ремисия спрямо плацебо на 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 в ремисия на седмица 8, 21/41 (51%) са в ремисия на седмица 52.

Резултатите за 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 % **(N = 140)**	13 %* **(N = 150)**
седмици 8 и 52		
устойчив отговор	12 %	24 %**
устойчива ремисия	4 %	8 %*
продължително заздравяване на лигавицата	11 %	19 %*

Клиничната ремисия е скор по Mayo ≤ 2 без субскор > 1;
Клиничният отговор е намаление спрямо изходното ниво на скора по Mayo ≥ 3 точки и ≥ 30% плюс намаление на подскора 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 тези, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

От тези пациенти, които имат отговор на седмица 8, 47% са с отговор, 29% са в ремисия, 41% имат заздравяване на лигавицата и 20% са в ремисия без стероиди за ≥ 90 дни на 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 пациенти, нелекувани преди това с анти-TNF лекарства. Сред пациентите, които са имали неуспех на предшестващо лечение с анти-TNF лекарства, ремисия на седмица 52 е постигната при 3% на плацебо и при 10% на адалимумаб.

Пациентите от проучвания UC-I и UC-II са имали възможността да преминат в едно дългосрочно продължение на проучването с отворен етикет (UC III). След 3 години терапия с адалимумаб 75% (301/402) продължават да бъдат в клинична ремисия по частичен скор по Mayo.

Честота на хоспитализация

По време на 52-седмичните проучвания UC-I и UC-II са наблюдавани по-ниски честоти на хоспитализации по всякакви причини и хоспитализации, свързани с улцерозен колит (UC), в групата на лечение с адалимумаб, в сравнение с групата на плацебо. Броят на хоспитализациите по всички причини в групата на лечение с адалимумаб е 0,18 на пациентогодина *спрямо* 0,26 на пациентогодина в групата на плацебо и съответните стойности за хоспитализациите, свързани с UC, са 0,12 на пациентогодина *спрямо* 0,22 на пациентогодина.

Качество на живот

В проучването UC-II лечението с адалимумаб води до подобрения в скора по Въпросника за възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ).

Увеит

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

рандомизирани, двойномаскирани, 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. Позволено е съпътстващо приложение на установени дози на един небиологичен имуносупресор.

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 от 10 до 35 mg/ден) на изходно ниво за контрол на тяхното заболяване. Пациентите впоследствие са преминали през задължително постепенно намаляване на дозата по график, с пълно прекратяване на приема на кортикостероидите до седмица 19.

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

Пациентите, които са завършили проучвания UV I и UV II, са били подходящи 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 честотата на случаите с неуспех на лечението спрямо плацебо (вижте Фигура 1).

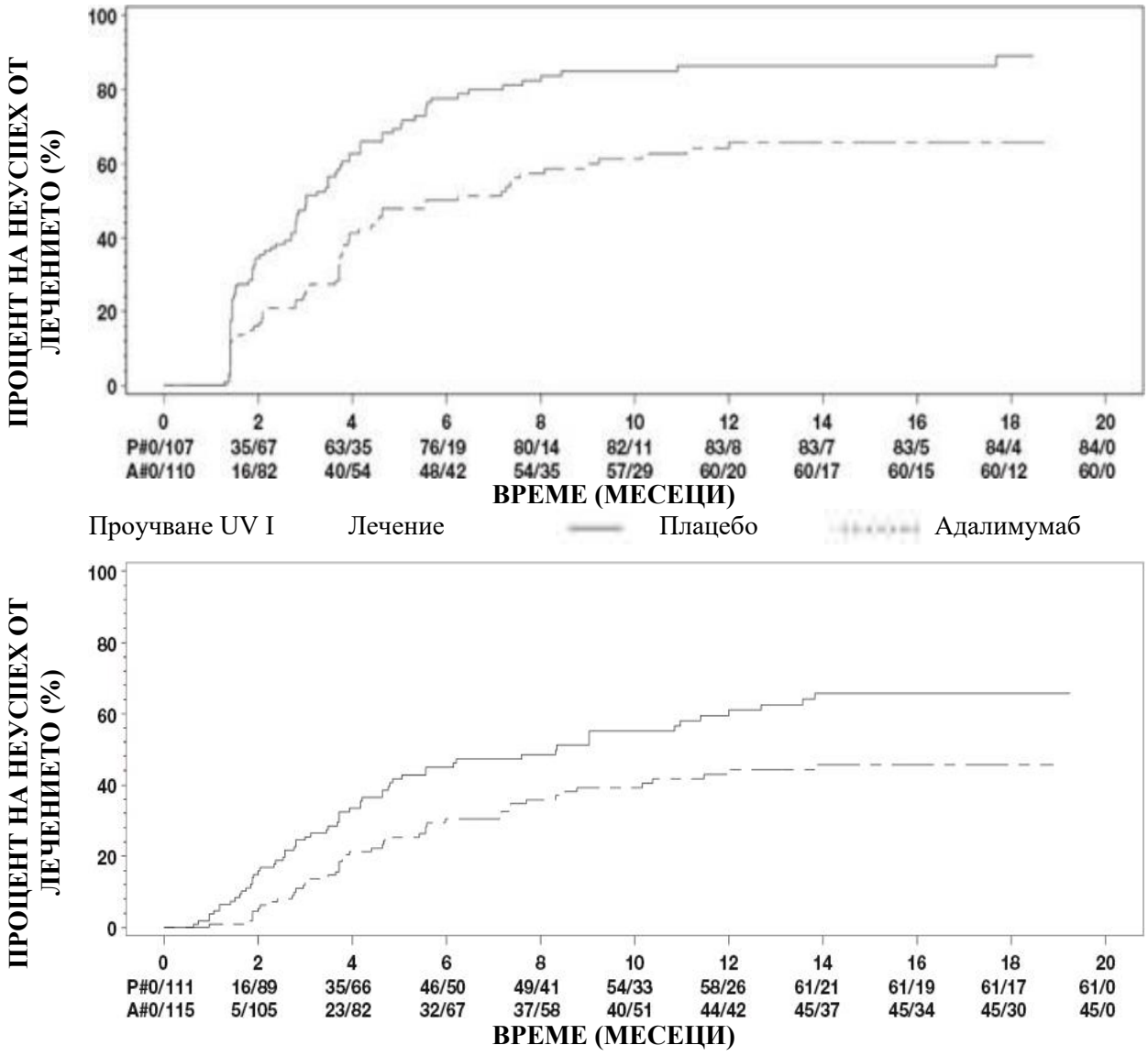
Таблица 17
Време до неуспех на лечението при проучвания UV I и UV II

Лечение за анализ	**N**	**Неуспех N (%)**	**Средно време до неуспех (месеци)**	**HR[а]**	**CI 95% за HR[а]**	***p* стойност[б]**
време до неуспех на лечението на или след седмица 6 в проучването UV I основен 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 на или след седмица 2 в проучването UV II основен анализ (ITT)						
плацебо	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
адалимумаб	115	45 (39,1)	NE[в]	0,57	0,39, 0,84	0,004

Забележка: Неуспех на лечението на или след седмица 6 (Проучване UV I), или на или след седмица 2 (Проучване UV II), се брои за събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех на лечението, са били цензурирани към момента на отпадането.

[а]КР (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 1: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех на лечението на или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)



Забележка: P# = плацебо (брой събития/брой в риск); A# = адалимумаб (Брой събития/Брой в риск).

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

От 424-те участници, включени в неконтролираното дългосрочно продължение на проучвания UV I и UV II, 60 участници са считани за неподходящи (напр. поради отклонения или поради усложнения, дължащи се на диабетна ретинопатия, поради операция на катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От 364-те останали пациенти 269, подходящи за оценка пациенти (74%) достигат до 78 седмици на отворено лечение с адалимумаб. Въз основа на наблюдаваните данни при 216 (80,3%) пациенти заболяването е в латентно състояние (без активни

възпалителни лезии, AC степен на възпаление ≤ 0,5+, VH степен ≤ 0,5+) със съпътстващо приложение на стероиди ≤ 7,5 mg на ден и при 178 (66,2%) пациенти заболяването е в латентно състояние без използване на стероиди. BCVA е или подобрена, или поддържана без промяна (влошаване с < 5 букви) при 88,6% от очите на седмица 78. Данните след седмица 78 като цяло съответстват на тези резултати, но броят на включените участници намалява. Като цяло, сред пациентите, които са прекратили участието си в проучването, 18% са прекратили участието си поради нежелани събития и 8% поради недостатъчен отговор към 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 има числено по-благоприятни резултати при по-голямата част от субскоровете със статистически значими средни разлики по отношение на общото зрение, очната болка, близкото виждане, психичното здраве и общия скор в проучване UV I, както и за общото зрение и психичното здраве в проучването UV II. Ефектите, свързани със зрението, числено не са в полза на адалимумаб по отношвние на цветното зрение в проучване UVI и по отношение на цветното зрение, периферното зрение и близкото виждане в проучване UV II.

Имуногенност

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

Пациентите в проучвания с ревматоиден артрит I, II и III са били изследвани в множество времеви точки за анти-адалимумаб антитела по време на 6 до 12-месечния период. При основните проучвания, анти-адалимумаб антитела са били установени при 5,5% (58/1 053) от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с 0,5% (2/370) на плацебо. При пациенти, неприемали съпътстващо метотрексат, честотата е била 12,4%, в сравнение с 0,6%, когато адалимумаб е бил прилаган като допълнение към метотрексат.

При пациенти с болестта на Crohn, анти-адалимумаб антитела са установени при 7 от 269 участници (2,6%) и при 19/487 участници (3,9%) с улцерозен колит.

При възрастни пациенти с псориазис, анти-адалимумаб антитела са установени при 77 от 920 участници (8,4%), лекувани с адалимумаб като монотерапия.

При възрастни пациенти с плакатен псориазис на продължителна монотерапия с адалимумаб, които са участвали в проучване с прекратяване на лечението и възобновяване на лечението, честотата на поява на антитела срещу адалимумаб след възобновеното лечение (11 от 482 участници, 2,3%) е била сходна с тази, наблюдавана преди прекратяване на лечението (11 от 590 участници, 1,9%).

При пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит анти-адалимумаб антитела са идентифицирани при 10/99 пациента (10.1%), лекувани с адалимумаб.

При педиатрични пациенти с болест на Crohn с умерена до тежка активна форма, честотата на развитие на анти-адалимумаб антитела е била 3,3% за пациенти, получавали адалимумаб.

При възрастни пациенти с неинфекциозен увеит, анти-адалимумаб антитела са били идентифицирани в 4,8% (12/249) от пациентите, лекувани с адалимумаб.

При пациенти с умерена до тежка активна форма на педиатричен улцерозен колит честотата на образуване на антитела срещу адалимумаб при пациентите, получаващи адалимумаб, е 3%.

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

Педиатрична популация

Гноен хидраденит при юноши

Няма клинични изпитвания с адалимумаб при юноши с ГХ. Ефикасността на адалимумаб за лечение на юноши с ГХ се прогнозира въз основа на доказаната ефикасност и връзка експозиция - отговор при възрастни пациенти с ГХ и вероятността ходът на заболяването, патофизиологията и ефектите на лекарството да са в значителна степен подобни на тези при възрастните при едни и същи нива на експозиция. Безопасността на препоръчителната доза адалимумаб в популацията юноши с ГХ се основава на профила на безопасност при другите показания на адалимумаб при възрастни и педиатрични пациенти при приложение през подобни или по-кратки интервали (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 скор по Индекса за активност на болест на Crohn при педиатрични пациенти (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) > 30. Участниците е трябвало да имат неуспех при конвенционална терапия (включително кортикостероид и/или имуномодулатор) за CD. Пациентите може да са имали и загуба на отговор или непоносимост към инфликсимаб.

Всички участници са получили открита въвеждаща терапия при доза въз основа на телесното тегло на изходно ниво: 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2 за участници ≥ 40 kg и 80 mg и 40 mg съответно за участниците < 40 kg.

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

Таблица 18 Схема на поддържащо лечение

Пациент Тегло	**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

Основната крайна точка на проучването е клинична ремисия в седмица 26, дефинирана като PCDAI резултат ≤ 10.

Клиничната ремисия и клиничният отговор (определени като намаляване на PCDAI с най-малко 15 точки спрямо изходното ниво) са представени в Таблица 19. В Таблица 20 са представени честотите на прекратяване на приема на кортикостероиди или имуномодулатори.

Таблица 19 **Педиатрично проучване при CD** **PCDAI клинична ремисия и отговор**			
	Стандартна Доза **40/20 mg** през	**Ниска Доза** **20/10 mg** през	**P стойност***

	седмица **N = 93**	седмица **N = 95**	
Седмица 26			
Клинична ремисия	38,7%	28,4%	0,075
Клиничен отговор	59,1%	48,4%	0,073
Седмица 52			
Клинична ремисия	33,3%	23,2%	0,100
Клиничен отговор	41,9%	28,4%	0,038
* p стойност за стандартната доза спрямо ниската доза			

Таблица 19
Педиатрично проучване при CD
Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистули

	Стандартна Доза	**Ниска Доза**	**P стойност[1]**
Прекратили кортикостероидите	**N= 33**	**N=38**	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите[2]	**N=60**	**N=57**	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Ремисия на фистули[3]	**N=15**	**N=21**	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p стойност за стандартната доза спрямо ниската доза.
[2] Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена на Седмица 26 или след нея по преценка на изследователя само ако пациентът отговаря на 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 увеличение (подобрение) от изходното ниво до седмица 26 и 52 в индекса на телесната маса и скоростта растеж на височина са наблюдавани и за двете групи на лечение.

Статистически и клинично значими подобрения от изходното ниво също са наблюдавани и в двете терапевтични групи за параметрите за качество на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n=100) от педиатричното проучване при CD продължават в открито дългосрочно продължение на проучването. След 5 години терапия с адалимумаб 74,0% (37/50) от 50-те пациенти, останали в проучването, продължават да бъдат в клинична ремисия и 92,0% (46/50) от пациентите продължават да имат 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 имали неуспешно предходно анти-TNF лечение. При пациентите, които получават кортикостероиди при включването, е разрешено постепенно намаляване на лечението с кортикостероиди след Седмица 4.

През индукционния период на проучването 77 пациенти са рандомизирани 3:2 да получават

двойносляпо лечение с адалимумаб при индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1 и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2; или индукционна доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1 и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) в Седмица 2. И двете групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на Седмица 4 и Седмица 6. След промяна на дизайна на проучването оставащите 16 пациенти, включени в индукциония период, получават открито лечение с адалимумаб при индукционната доза 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2.

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

Обострянето на заболяването е дефинирано като повишение на PMS с 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 след това продължават по съответната си поддържаща схема на прилагане.

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 отделен субскор > 1) на Седмица 52 при пациентите с клиничен отговор според PMS на Седмица 8.

Честотата 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 седмици

	Адалимумаб[а] максимално 160 mg на Седмица 0/плацебо на Седмица 1 N = 30	**Адалимумаб[б, в] максимално 160 mg на Седмица 0 и Седмица 1 N = 47**
Клинична ремисия	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
[а] Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0, плацебо на Седмица 1 и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 [б] Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1 и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 [в] Не включва открита индукционна доза адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1 и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 Забележка 1: И двете индукционни групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на Седмица 4 и Седмица 6 Забележка 2: При пациентите с липсващи стойности на Седмица 8 се счита, че не са постигнали 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 ≥ 30% от изходното ниво) при пациентите с отговор на Седмица 8, заздравяване на лигавицата според FMS (дефинирано като ендоскопски скор по Mayo ≤ 1) при пациентите с отговор на Седмица 8, клинична ремисия според FMS при пациентите с ремисия на Седмица 8 и дялът на участниците с ремисия без кортикостероиди според FMS при пациентите с отговор на Седмица 8 са оценени при пациентите, които получават адалимумаб двойносляпо поддържащи дози максимално 40 mg през седмица (0,6 mg/kg) и максимално 40 mg всяка седмица (0,6 mg/kg) (Таблица 22).

Таблица 22 Резултати за ефикасност на 52 седмици

	Адалимумаб[а] максимално 40 mg през седмица N = 31	**Адалимумаб[б] максимално 40 mg всяка седмица N = 31**
Клинична ремисия на Седмица 8 според PMS респондери	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Клиничен отговор на Седмица 8 според PMS респондери	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Заздравяване на лигавицата на Седмица 8 с отговор според PMS респондери	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Клинична ремисия на Седмица 8 според PMS респондери	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Ремисия без кортикостероиди на Седмица 8 според PMS[в] респондери	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 Индекс за активност на улцерозен колит при педиатрични пациенти (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**
Клинична ремисия според PUCAI респондери	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Клиничен отговор според PUCAI респондери	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Седмица 52	
	Адалимумаб[г] максимално 40 mg през седмица	**Адалимумаб[д] максимално 40 mg всяка седмица**

	N = 31	N = 31
Клинична ремисия според PUCAI на Седмица 8 според PMS респондери	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Клиничен отговор според PUCAI на Седмица 8 според PMS респондери	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
[а] Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) през Седмица 0, плацебо на Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 [б] Адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 [в] Не включва открита индукционна доза адалимумаб 2,4 mg/kg (максимално 160 mg) на Седмица 0 и Седмица 1, и 1,2 mg/kg (максимално 80 mg) на Седмица 2 [г] Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) през седмица [д] Адалимумаб 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица Забележка 1: И двете индукционни групи получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) на Седмица 4 и Седмица 6 Забележка 2: При пациентите с липсващи стойности през Седмица 8 се счита, че не са постигнали 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 в Седмица 52		

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

Качество на живот

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

Клинично значими повишения (подобрения) от изходното ниво на скорост на растежа на височина са наблюдавани в групите, лекувани с адалимумаб, и клинично значими повишения (подобрения) от изходното ниво в индекса на телесна маса са наблюдавани при 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, двойномаскирано, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти от 2 до < 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били рефрактерни на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са получавали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако са < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако са ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с тяхната доза метотрексат на изходно ниво.

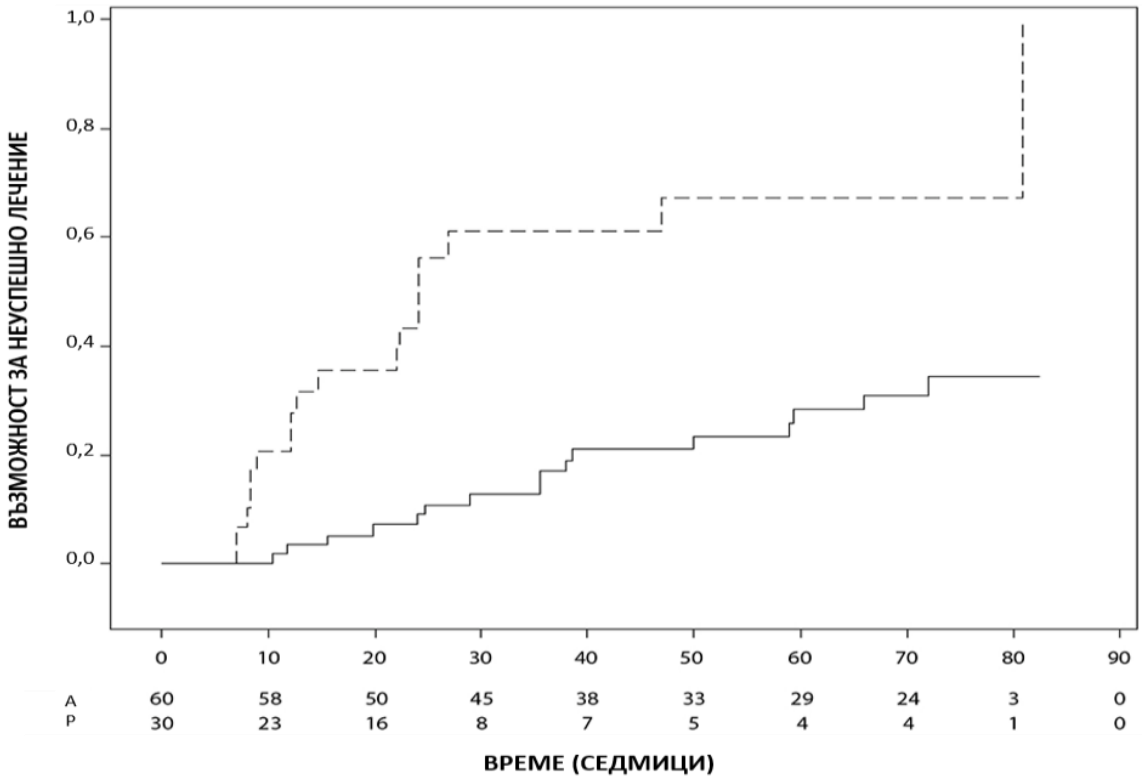
Основната крайна точка е „време до неуспех на лечението“. Критериите, определящи неуспех на лечението, са влошаване или продължителна липса на подобрение на очното възпаление, частично подобрение с развитие на трайни очни съпътстващи заболявания или влошаване на очните съпътстващи заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарства и прекъсване на лечението за продължителен период от време.

Клиничен отговор

Адалимумаб значително забавя времето до неуспех на лечението в сравнение с плацебо (вж.

Фигура 2, P < 0,0001 от логаритмичен рангов тест). Средното време до неуспех на лечението е 24,1 седмици при участници, лекувани с плацебо, а средното време до неуспех на лечението при участници, лекувани с адалимумаб, не може да се оцени, тъй като неуспех на лечението са имали по-малко от половината от тези участници. Адалимумаб значително намалява риска от неуспех на лечението със 75% в сравнение с плацебо, както е показано от коефициента на риск (HR = 0,25 [95% ДИ: 0,12, 0,49]).

Фигура 2: Кривите на Kaplan-Meier обобщават времето до неуспех на лечението в педиатричното проучване при увеит



Лечение - - - - с плацебо ——— адалимумаб

Забележка: P = плацебо (брой случаи в риск); A = адалимумаб (брой случаи 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. Средната абсолютна бионаличност на адалимумаб, изчислена от три проучвания след единична подкожна доза 40 mg, е 64%. След единични интравенозни дози, вариращи от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са пропорционални на дозата. След дози 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 при 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 пациенти с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в стационарно състояние са съответно приблизително 5 μg/ml (без съпътстващ метотрексат) и 8 до 9 μg/ml (със съпътстващ метотрексат). Най-ниските нива на адалимумаб в серума в стационарно състояние се увеличават приблизително

пропорционално на дозата след подкожно прилагане на 20, 40 и 80 mg през седмица и всяка седмица.

При възрастни пациенти с псориазис средната най-ниска концентрация в стационарно състояние е 5 μg/ml по време на лечение с адалимумаб 40 mg през седмица като монотерапия.

При възрастни пациенти с гноен хидраденит, при доза 160 mg адалимумаб на седмица 0, последвана от 80 mg на седмица 2, се постигат най-ниски серумни концентрации на адалимумаб приблизително 7 до 8 μg/ml на седмица 2 и седмица 4. Средната най-ниска концентрация в стационарно 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 пациенти в юношеска възраст с ГХ се прогнозира чрез популационно фармакокинетично моделиране и симулация въз основа на фармакокинетични данни при различните показания при други педиатрични пациенти (педиатричен псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и ентезит-свързан артрит). Препоръчителната схема на дозиране за ГХ при юноши е 40 mg през седмица. Тъй като експозицията на адалимумаб може да се повлияе от размера на тялото, юноши с по-голямо телесно тегло и недостатъчен отговор могат да имат полза от получаване на препоръчителната за възрастни доза 40 mg всяка седмица.

При пациенти с болест на Crohn натоварващата доза 80 mg адалимумаб на седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб на седмица 2, постига най-ниски серумни концентрации на адалимумаб приблизително 5,5 μg/ml по време на въвеждащия период. Натоварващата доза 160 mg адалимумаб на седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб на седмица 2, постига най-ниски серумни концентрации на адалимумаб приблизително 12 μg/ml по време на въвеждащия период. Средни най-ниски нива в стационарно състояние приблизително 7 μg/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 болест на Crohn, въвеждащата доза на адалимумаб по отворен етикет е 160/80 mg или 80/40 mg съответно в седмици 0 и 2, в зависимост от границата на разделение по телесно тегло от 40 kg. В седмица 4 пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 към групите за поддържащо лечение със стандартна доза (40/20 mg през седмица) или ниска доза (20/10 mg през седмица) въз основа на телесното им тегло. Средната (±SD) серумна концентрация на адалимумаб, постигната на седмица 4, е 15,7 ± 6,6 μg/ml при пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и 10,6 ± 6,1 μg/ml при пациенти < 40 kg (80/40 mg).

За пациенти, които са останали на своята рандомизирана терапия, средните (±SD) най-ниски концентрации на адалимумаб в седмица 52 са били 9,5 ± 5,6 μg/ml за групата със стандартна доза и 3,5 ± 2,2 μg/ml за групата с ниска доза. Средните най-ниски концентрации са поддържани при пациенти, които продължават да получават лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациенти, при които дозата е повишена от схема през седмица на седмична схема, средните (±SD) серумни концентрации на адалимумаб в седмица 52 са били 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, седмично) и 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, седмично).

При пациенти с улцерозен колит натоварващата доза от 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 стационарно състояние от приблизително 8 μg/ml са наблюдавани при пациенти с улцерозен колит, които са получавали поддържаща доза от 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±3,28 μg/ml на Седмица 52. При пациентите, които получават 0,6 mg/kg (максимално 40 mg) всяка седмица, средната (±SD) най-ниска серумна

концентрация в стационарно състояние на адалимумаб е 15,7±5,60 μg/ml на Седмица 52.

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

Експозицията на адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит се прогнозира чрез популационно фармакокинетично моделиране и симулация въз основа на фармакокинетични данни при различните показания при други педиатрични пациенти (педиатричен псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и ентезит-свързан артрит). Няма налични клинични данни за експозицията при употребата на натоварваща доза при деца < 6 години. Прогнозираните данни за експозицията показват, че при липса на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално увеличаване на системната експозиция.

Фармакокинетичното и фармакокинетично/фармакодинамичното моделиране и симулацията предвиждат сравнима експозиция и ефикасност на адалимумаб при пациенти, лекувани с 80 mg през седмица в сравнение с 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 педиатрична популация

Въз основа на данните от клинични изпитвания при пациенти с ЮИА (pJIA и ERA), е установена връзка експозиция - отговор между плазмените концентрации и отговор PedACR 50. Привидната плазмена концентрация на адалимумаб, при която се постига половината от максималната вероятност за отговор PedACR 50 (EC50) е 3 μg/ml (95% CI: 1-6 μg/ml).

Връзките експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен плакатен псориазис са установени съответно за PASI 75 и PGA, отчетливи или минимални. PASI 75 и PGA се повишава отчетливо или минимално с увеличаване на концентрациите на адалимумаб, и двете с подобен привиден EC50 приблизително 4,5 μg/mL (95% ДИ 0,4-47,6 и 1,9-10,5, съответно).

Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи с данни от над 1 300 пациенти с РА показват тенденция към по-висок привиден клирънс на адалимумаб с повишаване на телесното тегло. След коригиране за разликите в теглото, полът и възрастта изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Серумните нива на несвързан адалимумаб (несвързан с анти-адалимумаб антитела, ААА) са наблюдавани като по-ниски при пациенти с измерим 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 хора на базата на проучвания за токсичност при единична доза, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Проведено е ембрио-фетално проучване за токсичност на развитието/ проучване за перинаталното развитие 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. Не са извършени нито проучвания за карциногенност, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност с адалимумаб поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачи и поради развитието на неутрализиращи антитела при гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Оцетна киселина
Натриев ацетат трихидрат
Глицин
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка Yuflyma може да се съхранява при температури до максимум 25°C за период до 31 дни. Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка трябва да бъдат защитени от светлина и да се изхвърлят, ако не се използват в рамките на 31-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки от:
- 1 предварително напълнена спринцовка (0,8 ml стерилен разтвор) с 2 напоени със спирт тампона.

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

Спринцовката е направена от стъкло тип I с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки от:
- 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата (0,8 ml стерилен разтвор) с 2 напоени със спирт тампона.

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за употреба от пациента, съдържаща

предварително напълнена спринцовка. Спринцовката вътре в писалката е направена от стъкло тип 1 с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки от:
- 1 предварително напълнена писалка (0,8 ml стерилен разтвор) с 2 напоени със спирт тампона.
- 3 предварително напълнени писалки (0,8 ml стерилен разтвор), с 4 напоени със спирт тампона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/20/1513/015
EU/1/20/1513/016

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

Дата на първо разрешаване: 11 февруари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yuflyma 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Yuflyma 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Адалимумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло, получено в клетки от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледокафяв разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Yuflyma в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст от 2 години, които са имали неадекватен отговор към едно или повече модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD). Yuflyma може да се дава като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо (за ефикасност на монотерапията вж. точка 5.1). Адалимумаб не е проучван при пациенти със свързан на възраст под 2 години.

Свързан с ентезит артрит

Yuflyma е показан за лечение на активен артрит, свързан с ентезит, при пациенти на възраст 6 и повече години, които са имали неадекватен отговор или които имат непоносимост към конвенционална терапия (вж. точка 5.1).

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Yuflyma е показан за лечение на тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши от

4-годишна възраст, които са имали неадекватен отговор или са неподходящи кандидати за локална терапия и фототерапии.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Yuflyma е показан за лечение на умерена до тежка активна болест на Crohn при педиатрични пациенти (на възраст от 6 години), които са имали недостатъчен отговор на конвенционална терапия, включително първична хранителна терапия и кортикостероид и/или имуномодулатор, или които имат непоносимост към или противопоказания за такива терапии.

Педиатричен увеит

Yuflyma е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при пациенти на възраст от 2 години, които са имали неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционална терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Yuflyma трябва да се започне и наблюдава от лекари специалисти с опит в диагностиката и лечението на заболявания, за които е показан Yuflyma. Офталмолозите се съветват да се консултират с подходящ специалист преди започване на лечение с Yuflyma (вж. точка 4.4). На пациентите, лекувани с Yuflyma, трябва да се даде Напомняща карта на пациента.

След подходящо обучение за техниката на инжектиране пациентите могат самостоятелно да си инжектират Yuflyma, ако техният лекар прецени, че това е подходящо, и при необходимост с медицинско проследяване.

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

Дозировка

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2 години

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

Таблица 1. Доза на Yuflyma за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Тегло на пациента	Схема на дозиране
10 kg до < 30 kg	20 mg през седмица
≥ 30 kg	40 mg през седмица

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор обикновено се постига в рамките на 12 седмици от лечението. Непрекъснатата 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.

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

Свързан с ентезит артрит

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

Таблица 2. Доза на Yuflyma за пациенти със свързан с ентезит артрит

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

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

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

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Yuflyma при пациенти с плакатен псориазис от4 до 17 годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 3). Yuflyma се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 3. Доза на Yuflyma при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

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

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

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

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

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Yuflyma при пациенти с болестта на Crohn от 6 до 17 годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 4). Yuflyma се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 4. Доза на адалимумаб при педиатрични пациенти с болестта 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, че има нужда от по-бърз отговор на терапията, като се има предвид, че рискът от нежелани събития може да е по-висок при използване на по-висока въвеждаща доза, може да се използва следната доза: • 80 mg в седмица 0 и 40 mg в седмица 2	20 mg през седмица
≥ 40 kg	• 80 mg в седмица 0 и 40 mg в седмица 2 В случай, че има нужда от по-бърз отговор на терапията, като се има предвид, че рискът от нежелани събития може да е по-висок при използване на по-висока въвеждаща доза, може да се използва следната доза: • 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2	40 mg през седмица

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 при това показание.

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

Педиатричен увеит

Препоръчителната доза Yuflyma при педиатрични пациенти с увеит от 2-годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 5). Yuflyma се прилага чрез подкожна инжекция.

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

Таблица 5. Доза на Yuflyma за педиатрични пациенти с увеит

Тегло на пациента	**Схема на дозиране**
< 30 kg	20 mg през седмица в комбинация с метотрексат
≥ 30 kg	40 mg през седмица в комбинация с метотрексат

Когато се започне терапия с Yuflyma, натоварваща доза от 40 mg за пациенти < 30 kg или 80 mg за пациенти ≥ 30 kg могат да се прилагат една седмица преди началото на поддържащата терапия. 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).

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

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

Yuflyma се прилага чрез подкожна инжекция. Пълните указания за приложение са дадени в листовката.

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

4.3 Противопоказания

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

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Инфекции

Пациентите, приемащи TNF-антагонисти, са по-податливи 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 Yuflyma. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да отнеме до четири месеца, наблюдението трябва да продължи през този период.

Лечението с Yuflyma не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително хронични или локализирани инфекции, докато инфекциите не бъдат контролирани. 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 Yuflyma трябва да се имат предвид преди започване на терапия (вж. *Други опортюнистични инфекции*).

Пациентите, които развият нова инфекция, докато са подложени на лечение с Yuflyma, трябва да бъдат внимателно наблюдавани и да преминат пълна диагностична оценка. Приложението на Yuflyma 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 Yuflyma при пациенти с анамнеза за рецидивираща инфекция или с подлежащи състояния, които могат да предразполагат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имуносупресивни лекарства.

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 пневмоцистис, при пациенти, получаващи адалимумаб.

Други сериозни инфекции, наблюдавани при клинични изпитвания, включват пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия. Съобщава се за хоспитализация или летални 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 Yuflyma 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 имуносупресивна 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 и резултатите от тези тестове да бъдат записани в Напомнящата картата 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 Yuflyma (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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 терапия с Yuflyma се появят признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна инфекция (напр. упорита кашлица, загуба на тегло, ниска треска, безразличие).

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 Yuflyma 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 Yuflyma. За пациенти, които имат положителен тест за инфекция с хепатит В, се препоръчва консултация с лекар с опит в лечението на хепатит В.

Носителите на вирусен хепатит В (HVB), които се нуждаят от лечение с Yuflyma, 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 налични адекватни данни от лечението на пациенти, които са носители на HBV с антивирусна терапия заедно с терапия с TNF-антагонисти, за да се предотврати реактивиране на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, трябва да се спре Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma 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 Yuflyma 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 потискане на свръхчувствителност от забавен тип, потискане на имуноглобулинови нива или промяна в изброяването на ефектор Т-, В-, NK-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. Това събитие обаче е рядко. 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, 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 ≤ 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 при 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 Yuflyma. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Yuflyma (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. Поради това трябва да се внимава допълнително при обмислянето на лечение с Yuflyma при тези пациенти (вж. точка 4.8).

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

В експлораторно клинично изпитване, оценяващо употребата на друг TNF-антагонист, инфликсимаб,

при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), са съобщени 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 от страна 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 приемат Yuflyma. Трябва да се обмисли преустановяване на терапията с Yuflyma при пациенти с потвърдени значими хематологични аномалии.

Ваксинации

Подобни антитяло-отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и противогрипната тривалентна вирусна ваксина 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 Yuflyma .

Пациентите, приемащи Yuflyma, 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. Yuflyma трябва да се използва внимателно при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (NYHA клас I/II). Yuflyma е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Yuflyma трябва да се преустанови при пациенти, които развият нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

Лечението с Yuflyma 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 Yuflyma и е положителен за антитела срещу двойноверижна ДНК, не трябва да се прилага по-нататъшно лечение с Yuflyma (вж. точка 4.8).

Едновременно приложение на биологични НСПВС 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 прояви на токсичност 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).

Операция

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 по време на лечение с Yuflyma, трябва да бъде внимателно наблюдаван за инфекции и трябва да се предприемат подходящи действия. Има ограничен опит по отношение на 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.

Старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с адалимумаб участници на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока, отколкото при 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 старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Съдържание на натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучен при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориатичен артрит, приемащи адалимумаб като монотерапия и приемащите едновременно метотрексат. Образуването 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).

Не се препоръчва комбинацията от адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.4 „Едновременно приложение на биологични DMARDs или TNF-антагонисти“).

Не се препоръчва комбинацията от адалимумаб и абатацепт (вж. точка 4.4 „Едновременно приложение на биологични НСПВС 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 й поне пет месеца след последното лечение с Yuflyma.

Бременност

Проспективно събрани данни от голям брой (приблизително 2 100) случаи на бременност с експозиция на адалимумаб, завършили с живо раждане с известен изход, включително повече от 1 500 с експозиция през първия триместър, не показват увеличение на степента на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър 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 честотата на големи вродени дефекти. Честотата на случайте на бременност, завършваща с най-малко едно живо родено дете 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 БК и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% ДИ 0,31-4,16). Коригираният OR (отчитащ изходните разлики) е 1,10 (95% CI 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 TNFα, 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 деца, родени от жени, лекувани с адалимумаб по време на бременност. Следователно тези деца може да са изложени на повишен риск от инфекция. Прилагането на живи ваксини (напр. ваксина против BCG) при деца, 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, като наличието на адалимумаб в кърмата е с концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво при майката. Прилаганите перорално имуноглобулини G се подлагат на чревна протеолиза и имат слаба бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмените новородени/бебета. Следователно, Yuflyma 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

Yuflyma повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След прилагането на Yuflyma може да се появи вертиго и зрително увреждане (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Адалимумаб е проучван при 9 506 пациенти в основните контролирани открити изпитвания в продължение на 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 (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, пациенти с гноен хидраденит 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 двойносляпата, контролирана част от основните проучвания, е 5,9% за пациентите, приемащи адалимумаб, и 5,4% за лекуваните с контрола пациенти.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища и синуит), реакции на мястото на инжектиране (еритем, 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

Следният списък с нежелани реакции се основава на опита от клинични изпитвания и на постмаркетинговия опит и се показва по системо-органен клас (SOC) и честота в Таблица 6 по-долу: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). 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 6
Нежелани реакции

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

полипи)*		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 (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза[1)], васкулит
	Редки	Анафилаксия[1)]
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни коренчета
	Нечести	Мозъчносъдови инциденти [1)]

		тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) [1)]
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите
	Нечести	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Глухота, тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	Тахикардия
	Нечести	Миокарден инфаркт[1)] аритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, зачервяване, хематом
	Нечести	Аневризма на аортата оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробен емболия [1)] интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив[1)]
	Редки	Белодробна фиброза[1)]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест,

		„sicca“ синдром (сухота в очите и устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата[1)]
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит реактивация на хепатит B[1)] автоимунен хепатит[1)]
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност[1)]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмоплантарен пустулозен псориазис)[1)] уртикария, поява на синини (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алопеция[1)], пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване, поява на белези
	Редки	Еритема мултиформе[1)], синдром на Stevens-Johnson [1)], ангиоедем[1)], кожен васкулит[1)] лихеноидна кожна реакция[1)]
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозит[1)]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)

	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром[1)]
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците хематурия
	Нечести	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия[1)]
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кървене (включително удължаване на активираното парциално тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително анти-двойноверижна 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 се намира на друго място в точки 4.3, 4.4 и 4.8

** включително продължаващи проучвания открити изпитвания

[1)] включително спонтанно съобщавани данни

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

Увеит

Профилът на безопасност за пациенти увеит, лекувани с адалимумаб ежеседмично, съответства на известния 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 синузит. 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 при възрастни и педиатрични пациенти с адалимумаб открити изпитвания не са докладвани сериозни инфекции (включително фатални инфекции, които са се появили рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и извънбелодробни локализация) 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 плакатен псориазис. 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, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС, псориатичен артрит; псориазис, гноен хидраденит, 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 изпитвания и текущи и завършени открити продължения на изпитванията с медиана от около 3,3 години, включващи 6 427 пациенти и над 26 439 пациентогодини на терапия, наблюдаваната честота на злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомни кожни ракови заболявания, 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, спонтанно докладваната честота на злокачествени заболявания е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини лечение. Честотите на спонтанно съобщените 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 раздел 4.4).

Автоантитела

Пациентите са имали серумни проби, тествани за автоантитела в множество времеви точки в проучвания при 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 на изходно ниво отрицателни титри на 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 псориатичен 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 от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани изпитвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и псориатичен артрит с контролна продължителност в диапазона от 4 до 104 седмици, повишени нива на ALT ≥ 3 x 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 ≥ 3 x 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 ≥ 3 x ULNB в изпитването от 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 ≥ 3 x ULN се наблюдава при 0,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и 0,9% от пациентите с контролирано лечение.

В изпитването от фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn при деца, които са оценили ефикасността и безопасността на две поддържащи схеми на прилагане, коригирани спрямо телесното

тегло след въвеждаща, коригирана спрямо телесното тегло терапия, до 52 седмици лечение, повишение на ALT ≥ 3 x ULN е настъпило при 2,6% (5/192) от пациентите, от които 4 са получавали съпътстващи имуносупресори на изходно ниво.

В контролирани изпитвания фаза 3 на адалимумаб при пациенти с плакатен 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 от фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакатен псориазис не са настъпили повишени нива на ALT ≥ 3 X ULN.

В контролирани изпитвания на адалимумаб (начална 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.

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 при болестта на Crohn при 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 тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF-α). АТС код: L04AB04

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

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира 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 IC_{50} от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични ефекти

След лечение с адалимумаб се наблюдава бързо намаляване на нивата на реагентите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (ESR)) и серумните цитокини (IL-6) в сравнение с изходното ниво при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матричните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които водят до 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 хронично 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 гноен хидраденит. 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 TNFα. Ендоскопски проучвания върху чревната лигавица показват доказателства за заздравяване на лигавицата при пациенти, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни с ревматоиден артрит

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

Проучване I при РА оценява 271 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са ≥ 18 години, имат неуспешно лечение с поне едно модифициращо заболяването антиревматично лекарство и недостатъчна ефикасност с метотрексат при дози от 12,5 до 25 mg (10 mg при непоносимост към метотрексат) всяка седмица и чиято доза метотрексат остава постоянно 10 до 25 mg всяка седмица. Дози 20, 40 или 80 mg адалимумаб или плацебо са давани през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II при РА оценява 544 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са ≥ 18 години и имат неуспешно лечение с поне едно модифициращо заболяването антиревматично лекарство. Дози 20 или 40 mg адалимумаб са прилагани чрез подкожна инжекция през седмица като плацебо е прилагано през другите седмици или всяка седмица в продължение на 26 седмици; плацебо се дава всяка седмица за същата продължителност. Не е позволено използването на други модифициращи заболяването антиревматични лекарства.

Проучване III при РА оценява 619 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са ≥ 18 години и които са имали недостатъчен отговор към метотрексат при 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 и инжекции плацебо през другите седмици. След приключване на първите 52 седмици, 457 пациенти са включени във фазата на открито продължение,

при която 40 mg адалимумаб/МТХ се прилага през седмица до 10 години.

Проучване IV при РА оценява основно безопасността при 636 пациенти с умерен до тежък активен ревматоиден артрит, които са на възраст ≥ 18 години. На пациентите е позволено да не са лекувани преди това с модифициращи болестта антиревматични лекарства или да останат на провежданата в момента антиревматична терапия, при условие че терапията е най-малко 28 дни с установена доза. Тези терапии включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлорохин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са рандомизирани на 40 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване V при РА оценява 799 нелекувани преди това 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 като монотерапия и монотерапия с метотрексат за намаляване на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит в продължение на 104 седмици. След приключване на първите 104 седмици, 497 пациенти са включени във фазата на открито продължение, при която 40 mg адалимумаб се прилага през седмица до 10 години.

Първичната крайна точка в проучвания I, II и III при РА и вторичната крайна точка в проучване IV при РА е процентът на пациентите, които са постигнали отговор 20 по ACR на седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V при РА е процентът на пациентите, които са постигнали отговор по ACR 50 на седмица 52. Проучванията III и V при РА имат допълнителна първична крайна точка през 52-те седмици на забавяне на прогресията на заболяването (както е установено чрез резултати от рентгеново изследване). Проучване III при РА също има първична крайна точка, свързана с промените в качеството на живот.

Отговор по ACR

Процентът на пациентите, лекувани с адалимумаб, постигнали ACR 20, 50 и 70 отговори, е последователен в проучванията I, II и III при РА. Резултатите за доза 40 mg, прилагана през седмица са обобщени в Таблица 7.

Таблица 7
ACR отговори в плацебо-контролирани изпитвания
(процент на пациентите)

Отговор	Проучване I на РА[a**]		Проучване II на РА[a**]		Проучване III на РА[a**]	
	Плацебо/ МТХ[в] n=60	Адалимумаб[б] /МТХ[в] n=63	Плацебо n=110	Адалимумаб[б] n=113	Плацебо/ МТХ[c] n=200	Адалимумаб[б]/ МТХ[в] n = 207
ACR 20						
6 месеца	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 месеца	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 месеца	3,3%	23,8%	1.8%	12,4%	2.5%	20,8%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	4,5	23,2%

[a] Проучване I на РА в 24 седмица, проучване II на РА в 26 седмица и проучване III на РА в 24 и 52 седмици
[б] 40 mg адалимумаб прилагани през седмица
[в] MTX= метотрексат
[**] p < 0,01, адалимумаб *спрямо* плацебо

В проучвания I-IV при РА, всички отделни компоненти на критериите за отговор по ACR (брой болезнени и подути стави, оценка на лекаря и пациента за активност на заболяването и болката, 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 при РА тези подобрения са поддържани през всичките 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 отговор по ACR 20; 72 пациенти (63,2%) имат отговор по ACR 50; и 41 пациенти (36%) имат отговор по ACR 70. 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 отговор по ACR 20; 56 пациенти (69,1%) имат отговор по ACR 50; и 43 пациенти (53,1%) имат отговор по ACR 70.

В проучване IV при РА, ACR 20 отговорът при 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 при 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 при 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-добри отговори по ACR, отколкото при монотерапия с метотрексат и монотерапия с адалимумаб на седмица 52, а отговорите са запазени на седмица 104 (вж. Таблица 8).

Таблица 8
ACR отговори в проучване V на РА
(процент пациенти)

Отговор	MTX n=257	Адалимумаб n=274	Адалимумаб/ MTX n=268	p-стойност[а]	p-стойност[б]	p-стойност[в]
ACR 20						
Седмица 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 седмица	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
104 седмица	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
104 седмица	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0.864

[а] p-стойността е от сдвоено сравнение на метотрексат като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[б] p-стойността е от сдвоено сравнение на адалимумаб като монотерапия и комбинирана терапия

[а]далимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney
[в] p-стойността е от сдвоено сравнение на адалимумаб като монотерапия и метотрексат като монотерапия, използвайки U теста на Mann-Whitney

В отвореното продължение на проучване V при РА, се поддържат процентите на отговор по ACR при проследяване за период 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 отговор по ACR 20; 127 пациенти (74,7%) имат отговор по ACR 50; и 102 пациенти (60,0%) имат отговор по ACR 70.

На 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 има превъзходство клинично и статистически в сравнение с метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапия с адалимумаб ($p < 0,001$) за постигане на затишие на заболяването при пациенти с наскоро диагностициран умерен до тежък ревматоиден артрит. Отговорът при 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%) е съобщено, че са в ремисия след 10 години.

Рентгенографски отговор

В проучване III при РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са имали средна продължителност на ревматоиден артрит приблизително 11 години, структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и изразено като промяна в модифицирания Общ скор по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, скорът за ерозия и скорът за стеснение на ставното пространство. Пациентите на адалимумаб/метотрексат показват значително по-малка рентгенографска прогресия от пациентите, получаващи само метотрексат след 6 и 12 месеца (вж. Таблица 9).

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 рентгенографски. Сред тях 48 пациенти не са показали прогресия на структурното увреждане, дефинирана като промяна от изходното ниво в mTSS 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 изходното ниво в mTSS 0,5 или по-малко.

Таблица 9
Рентгенографски средни промени в продължение на 12 месеца в проучване III при РА

	Плацебо/ MTX[а]	Адалимумаб/MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX адалимумаб/MTX (95% доверителен интервал[б])	p-стойност
Общ 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

[а] метотрексат
[б] 95% доверителни интервали за разликите в промените в резултатите между метотрексат и адалимумаб.
[в] Въз основа на рангов анализ
[г] Стеснение на ставното пространство

В проучване V при РА структурното увреждане на ставите е оценено рентгенографски и изразено като промяна в модифицирания Общ скор по Sharp (вж. Таблица 10).

Таблица 10
Средни рентгенографски промени на седмица 52 в проучване V при РА

	МТХ n=257 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб n=274 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб/МТХ n=268 (95% доверителен интервал)	p-стойност[а]	p-стойност[б]	p-стойност[в]
Общ 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 сдвоено сравнение на метотрексат като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[б] р-стойността е от сдвоено сравнение на адалимумаб като монотерапия и комбинирана терапия адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney
[в] р-стойността е от сдвоено 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 изходно ниво в модифицирания Общ скор по Sharp ≤ 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 отвореното продължение на проучване V при РА, средната промяна от изходното ниво на 10-та година в модифицирания общ скор по Sharp е 10,8; 9,2 и 3,9 при пациенти, първоначално рандомизирани съответно на монотерапия с метотрексат, монотерапия с адалимумаб и комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат. Съответните проценти 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 индекса за инвалидност по Въпросника за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани изпитвания с оригиналния продукт, което е предварително определена първична крайна точка на седмица 52 в проучване III при РА. При всички дози/схеми на адалимумаб във всичките четири проучвания е установено статистически значително по-голямо подобрение в индекса за инвалидност на HAQ от изходното ниво до месец 6 в сравнение с плацебо и в проучване III при РА, същото е наблюдавано на седмица 52. Резултатите от Краткия въпросник за здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дози/схеми на адалимумаб във

всичките четири проучвания подкрепят тези находки, със статистически значимите скорове за физическия компонент (physical component summary, PCS), както и статистически значимите скорове за болка и жизненост за дозата 40 mg през седмица. Статистически значимо намаление на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хронично заболяване (functional assessment of chronic illness therapy, FACIT) е наблюдавано във всичките три проучвания, в които е оценено (RA проучвания I, III, IV).

В проучване III при РА, повечето участници, които са постигнали подобрение на физическата функция и продължили лечението поддържат подобрение до седмица 520 (120 месеца) на отворено лечение. Подобрението на качеството на живот е измервано до седмица 156 (36 месеца) и през това време подобрението се поддържа.

В проучване V при 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 на седмица 52, което се поддържа до седмица 104. Сред 250-те участници, които са завършили отвореното продължение на проучването, подобренията във физическата функция се поддържат през 10-те години лечение.

Плакатен псориазис при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучени при възрастни пациенти с хроничен плакатен псориазис (≥ 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 плакатен псориазис със съпътстващ псориазис на ръцете и/или краката, които са кандидати за системна терапия в рандомизирано двойно-сляпо проучване (Проучване III на псориазис).

Проучване I на псориазис (REVEAL) е оценило 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. В период А пациентите са получавали плацебо или адалимумаб с начална доза от 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 подобрение от най-малко 75% спрямо изходното ниво), са се включили в период Б и са получавали открито доза 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 (Physician's Global Assessment, PGA) на изходно ниво е варирал 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 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 от 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 варирал от „леки“ (< 1%) до „умерени“ (48%) до „тежки“ (46%) до „много тежки“ (6%).

Пациентите, участващи във всички проучвания от фаза 2 и фаза 3 на псориазис, са били подходящи за включване в продължение на изпитването с отворен етикет, където адалимумаб е даван в продължение на поне още 108 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. Таблици 11 и 12).

Таблица 11
Ps Проучване I (REVEAL) – резултати за ефикасност след 16 седмици

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

Таблица 12
Ps Проучване II (CHAMPION) – резултати за ефикасност след 16 седмици

	Плацебо N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Адалимумаб 40 mg през седмица N = 108 n (%)**
≥ 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: Отчетлив/минимален	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 с отговор по PASI 75 и са рандомизиирани повторно на плацебо в седмица 33, в сравнение с 5%, които продължават лечение с адалимумаб, p < 0,001, са имали „загуба на адекватен отговор (резултат по PASI след седмица 33 и в или преди седмица 52, което дава като резултата отговор < 50 по PASI спрямо изходното ниво с минимално увеличение от 6 точки в резултата за PASI спрямо седмица 33). От пациентите, които са загубили адекватен отговор след повторна рандомизация на 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 отговорили по PASI 75 в седмица 16 и седмица 33 са получавали непрекъсната терапия с адалимумаб за 52 седмици в проучване I на псориазис и са продължили с адалимумаб в продължението на изпитването с отворен етикет. 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 незаслепена терапия открити изпитвания (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 сотворен етикет (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти със стабилен отговор са участвали в оценка на оттегляне и повторно лечение в едно продължение на проучване с отворен етикет. 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) от 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 плакатен псориазис и псориазис на ръцете и/или стъпалата. Пациентите са получавали начална доза от 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 от 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 отворено продължение 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 13). Адалимумаб демонстрира полза от лечението при пациенти с псориазис на ноктите с различна степен на кожно засягане (BSA ≥ 10% (60% от пациентите) и BSA < 10% и ≥ 5% (40% от пациентите)).

Таблица 13
Ps Проучване IV резултати за ефикасност след 16, 26 и 52 седмици

Крайна точка	Седмица 16 Плацебо-контролирано проучване		Седмица 26 Плацебо-контролирано проучване		Седмица 52 Отворен етикет
	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
Отчетлив/минимален PGA-F и ≥ 2-степенно	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3

подобрение (%)					
Процентна промяна в общия брой NAPSI (%) за нокти на ръцете	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] $p < 0,001$, адалимумаб *спрямо* плацебо					

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

Болест на Crohn при възрастни

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

Индуцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I при CD (CLASSIC I) и проучване II при CD (GAIN). В проучване I на CD, 299 нелекувани с TNF-антагонисти преди това пациенти са рандомизирани в една от четирите групи на лечение; плацебо на седмици 0 и 2, 160 mg адалимумаб на седмица 0 и 80 mg на седмица 2, 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 и 40 mg на седмица 0 и 20 mg на 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 на седмица 0 и 80 mg на седмица 2 или плацебо на седмици 0 и 2. Първите 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 по отворен етикет 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2. На седмица 4 пациентите са рандомизирани на 40 mg през седмица, 40 mg всяка седмица или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите с клиничен отговор (понижение на CDAI ≥ 70) на седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези, които са без клиничен отговор на седмица 4. Постепенното намаляване на дозата на кортикостероидите е позволено след седмица 8.

В Таблица 14 са представени индуцирането на ремисия и честотата на отговор в изпитване I и изпитване II за CD.

Таблица 14
Индуциране на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

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

Всички p-стойности са чифтни сравнения на 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, на седмица 4, 58% (499/854) от пациентите имат клиничен отговор и са оценени при първичния анализ. От пациентите с клиничен отговор на седмица 4, 48% преди това са имали експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на честота на случаите на ремисия и отговор е представено в Таблица 15. Резултатите относно клиничната ремисия остават относително постоянни, независимо от предшестващата експозиция на TNF-антагонист.

Хоспитализациите и операциите, свързани със заболяването, са статистически значимо намалени при адалимумаб в сравнение с плацебо на 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 ремисия без стероиди за ≥ 90 дни[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Клинична ремисия	12%	36%*	41%*
Клиничен отговор (CR - 100)	17%	41%*	48%*
Пациенти в ремисия без стероиди за ≥ 90 дни[a]	5% (3*66)	29% (17/58)**	20% (15/74)**

*p < 0,001 за адалимумаб *спрямо* плацебо по двойки сравнения на пропорциите
**p < 0,02 за адалимумаб *спрямо* плацебо по двойки сравнения на пропорциите
[a] от тези, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

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

117/276 пациенти от проучване I на CD и 272/777 пациенти от проучвания II и III на CD са проследени най-малко за 3 години терапия с адалимумаб при отворен етикет. 88 и 189 пациенти съответно продължават да бъдат в 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 скор, по специфичния за болестта въпросник за възпалителните заболявания на червата (IBDQ) е постигнато

на седмица 4 при пациенти, рандомизирани на адалимумаб 80/40 mg и 160/80 mg в сравнение с плацебо, и то е наблюдавано на седмица 26 и 56 в проучване III на CD, както и сред групите на лечение с адалимумаб в сравнение с групата на плацебо.

Увеит при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, в две рандомизирани, двойномаскирани, 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. Позволено е съпътстващо приложение на установени дози на един небиологичен имуносупресор.

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 от 10 до 35 mg/ден) на изходно ниво за контрол на тяхното заболяване. Пациентите впоследствие са преминали през задължително постепенно намаляване на дозата по график, с пълно прекратяване на приема на кортикостероидите до седмица 19.

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

Пациентите, които са завършили проучвания UV I и UV II, са били подходящи 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 16). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб върху честотата на случаите с неуспех на лечението спрямо плацебо (вижте Фигура 1).

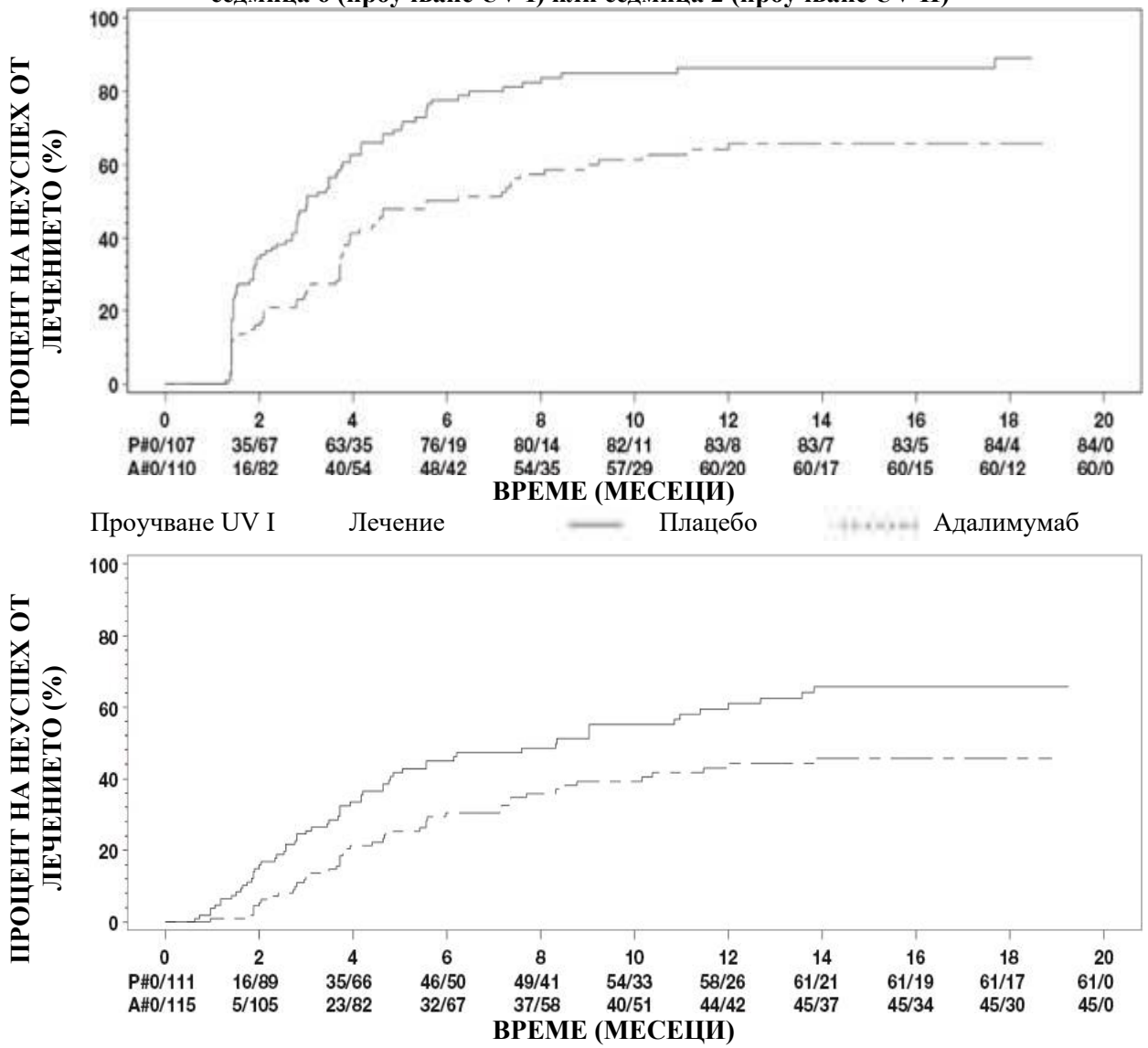
Таблица 16
Време до неуспех на лечението при проучвания UV I и UV II

Лечение за анализ	**N**	**Неуспех N (%)**	**Средно време до неуспех (месеци)**	**HR[a]**	**CI 95% за HR[a]**	***p* стойност[б]**
време до неуспех на лечението на или след седмица 6 в проучването UV I основен 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 на или след седмица 2 в проучването UV II основен анализ (ITT)						
плацебо	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
адалимумаб	115	45 (39,1)	NE[в]	0,57	0,39, 0,84	0,004

Забележка: Неуспех на лечението на или след седмица 6 (Проучване UV I), или на или след седмица 2 (Проучване UV II), се брои за събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех на лечението, са били цензурирани към момента на отпадането.
[а]КР (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 1: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех на лечението на или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)



Забележка: P# = плацебо (брой събития/брой в риск); A# = адалимумаб (Брой събития/Брой в риск).

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

От 424-те участници, включени в неконтролираното дългосрочно продължение на проучвания UV I и UV II, 60 участници са считани за неподходящи (напр. поради отклонения или поради усложнения, дължащи се на диабетна ретинопатия, поради операция на катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От 364-те останали пациенти 269, подходящи за оценка пациенти (74%) достигат до 78 седмици на отворено лечение с адалимумаб. Въз основа на наблюдаваните данни при 216 (80,3%) пациенти заболяването е в латентно състояние (без активни възпалителни лезии, АС степен на възпаление ≤ 0,5+, VH степен ≤ 0,5+) със съпътстващо приложение на стероиди ≤ 7,5 mg на ден и при 178 (66,2%) пациенти заболяването е в латентно състояние без използване на стероиди. BCVA е или подобрена, или поддържана без промяна (влошаване с < 5 букви) при 88,6% от очите на седмица 78. Данните след седмица 78 като цяло съответстват на тези резултати, но броят на включените участници намалява. Като цяло, сред пациентите, които са прекратили участието си в проучването, 18% са прекратили участието си поради нежелани събития и 8% поради недостатъчен отговор към 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 има числено по-благоприятни резултати при по-голямата част от субскоровете със статистически значими средни разлики по отношение на общото зрение, очната болка, близкото виждане, психичното здраве и общия скор в проучване UV I, както и за общото зрение и психичното здраве в проучването UV II. Ефектите, свързани със зрението, числено не са в полза на адалимумаб по отношвние на цветното зрение в проучване UVI и по отношение на цветното зрение, периферното зрение и близкото виждане в проучване UV II.

Имуногенност

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

При пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години анти-адалимумаб антитела са били установени при 15,8% (27/171) от пациентите, лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са били на съпътстващо лечение с метотрексат, честотата е била 25,6% (22/86), в сравнение с 5,9% (5/85), когато адалимумаб е бил прилаган като допълнение към метотрексат. При пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са на възраст от 2 до 4 години или на възраст над 4 години с телесно тегло <15 kg, анти-адалимумаб антитела са били установени при 7% (1/15) от пациентите, като единственият пациент е приемал съпътстващо и метотрексат.

При пациентите с артрит, свързан с ентезит, анти-адалимумаб антитела са идентифицирани при 10,9% (5/46) от пациентите, лекувани с адалимумаб. При пациентите, на които не е даван съпътстващо метотрексат, честотата е 13,6% (3/22), в сравнение с 8,3% (2/24), когато адалимумаб е използван като добавка към метотрексат.

Пациентите в проучвания с ревматоиден артрит I, II и III са били изследвани в множество времеви точки за анти-адалимумаб антитела по време на 6- до 12-месечния период. При основните проучвания, анти-адалимумаб антитела са били установени при 5,5% (58/1053) от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с 0,5% (2/370) на плацебо. При пациенти, неприемали съпътстващо метотрексат, честотата е била 12,4%, в сравнение с 0,6%, когато адалимумаб е бил прилаган като допълнение към метотрексат.

При пациентите с педиатричен псориазис анти-адалимумаб антитела са открити при 5/38 лица (13%), лекувани с монотерапия с 0,8 mg/kg адалимумаб.

При възрастни пациенти с псориазис, анти-адалимумаб антитела са установени при 77 от 920 участници (8,4%), лекувани с адалимумаб като монотерапия.

При възрастни пациенти с плакатен псориазис на продължителна монотерапия с адалимумаб, които са участвали в проучване с прекратяване на лечението и възобновяване на лечението, честотата на поява на антитела срещу адалимумаб след възобновеното лечение (11 от 482 участници, 2,3%) е била сходна с тази, наблюдавана преди прекратяване на лечението (11 от 590 участници, 1,9%).

При педиатрични пациенти с болест на Crohn, с умерена до тежка активна форма, честотата на развитие на анти-адалимумаб антитела е била 3,3% за пациенти, получавали адалимумаб.

При пациентите с болест на Crohn анти-адалимумаб антитела са открити при 7/269 лица (2,6%).

При възрастни пациенти с неинфекциозен увеит анти-адалимумаб антитела са били идентифицирани в 4,8% (12/249) от пациентите, лекувани с адалимумаб.

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

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в две проучвания, 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, двойно-сляпо, паралелногрупово проучване при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.. Във въвеждащата фаза с отворенетикет (OL-LI) пациентите са стратифицирани в две групи, лекувани с MTX (метотрексат) или нелекувани с MTX. Пациентите, които са били в подгрупата без MTX, са били или нелекувани с MTX или са били оттеглени от MTX най-малко две седмици преди приложението на изпитваното лекарство. Пациентите са останали на установенадози НСПВС и/или преднизон (≤ 0,2 mg/kg/ден или 10 mg/ден максимум). В OL LI фазата всички пациенти са получавали 24 mg/m$_2$ до максимум 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 17.

Таблица 17
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 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 двойно-сляпо (DB) лечение и са получавали или адалимумаб 24 mg/m2 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 ≥ 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 обостряне на заболяването, пациентите отговарят на условията за включване във фазата на продължението с отворен етикет.

Таблица 18
Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

Подгрупа	**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	Адалимумаб/MTX (N = 38)	Плацебо / MTX (N = 37)	Адалимумаб (N = 30)	Плацебо (N = 28)
Обостряне на заболяването в края на 32 седмици[а] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[б]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[в]
Средно време до обостряне на заболяването	> 32 седмици	20 седмици	> 32 седмици	14 седмици

[а] Отговори по педиатричен ACR 30/50/70 в седмица 48 значително по-високи от тези на пациентите, лекувани с плацебо
[б] p = 0,015
[в] 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 възрастова група на изходно ниво 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, Yuflyma 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 многоцентрово проучване с отворен-етикет при 32 деца (2 - < 4 години или на възраст 4 и повече години с тегло < 15 kg) с умерено до тежко активна 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 адалимумаб през този период от време. Като цяло 20 участници са лекувани в продължение на 60 седмици или по-дълго.

Свързан с ентезит артрит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо 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/m$_2$ телесна повърхност (BSA) адалимумаб до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от период с отворен-етикет (OL), по време на който пациентите са получавали 24 mg/m$_2$ BSA адалимумаб максимум до 40 mg през седмица подкожно за допълнителни 192 седмици. Първичната крайна точка е процентната промяна спрямо изходното ниво до седмица 12 в броя на активните стави с артрит (подуване, което не се дължи на деформация или стави със загуба на движение плюс болка и/или чувствителност), която е постигната със средно процентно намаление от - 62,6% (средна процентна промяна -88,9%) при пациенти в групата на адалимумаб в сравнение с -11,6% (средна процентна промяна -50,0%) при пациенти в групата на плацебо. Подобрението в броя на активните стави с артрит е поддържано през OL периода до седмица 156 за 26 от 31 (84%) пациенти в групата на адалимумаб, които са останали в проучването. Макар и не статистически значими, повечето пациенти показват клинично подобрение във вторичните крайни точки като брой места на ентезит, брой болезнени стави (TJC), брой подути стави (SJC), отговор по ACR 50 при педиатрични пациенти и отговор по ACR 70 при педиатрични пациенти.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

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

Таблица 19
Резултати за ефикасност при плакатен псориазис при педиатрични пациенти след 16 седмици

	MTX[а] N=37	Адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица N = 38
PASI 75[б]	12 (32,4)	22 (57.9%)
PGA: Чисто/минимално[в]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[а] MTX = метотрексат [б] P=0,027, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX [в] P=0,083, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX		

Пациентите, които са постигнали PASI 75 и PGA отчетлив или минимален, са оттеглени от лечение за до 36 седмици и наблюдавани за загуба на контрол на заболяването (т.е. влошаване на PGA с най-малко 2 степени). След това пациентите са лекувани отново с адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица за още 16 седмици и честотата на отговор, наблюдавана по време на повторното лечение, е подобна на тази при предишния двойносляп период: Отговор 75 по PASI при 78,9% (15 от 19 участници) и отчетлив или минимален PGA при 52,6% (10 от 19 участници).

В периода на проучването с отворен етикет отговори по PASI 75 и отчетливи или минимални PGA са поддържани за още до допълнителни 52 седмици без нови находки относно безопасността.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Адалимумаб е оценен в многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо 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 скор по Индекса за активност на болест на Crohn при педиатрични пациенти (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) > 30. Участниците е трябвало да имат неуспех при конвенционална терапия (включително кортикостероид и/или имуномодулатор) за CD. Пациентите може да са имали и загуба на отговор или непоносимост към инфликсимаб.

Всички участници са получили открита въвеждаща терапия при доза въз основа на телесното тегло на изходно ниво: 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2 за участници ≥ 40 kg и 80 mg и 40 mg съответно за участниците
< 40 kg.

В седмица 4 участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 въз основа на телесното им тегло към момента на схеми с ниска или стандартна поддържаща доза, както е показано в Таблица 20.

Таблица 20 Схема на поддържащо лечение

Пациент Тегло	**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

Основната крайна точка на проучването е клинична ремисия в седмица 26, дефинирана като PCDAI резултат ≤ 10.

Клиничната ремисия и клиничният отговор (определени като намаляване на PCDAI с най-малко 15 точки спрямо изходното ниво) са представени в Таблица 21. В Таблица 22 са представени честотите на прекратяване на приема на кортикостероиди или имуномодулатори.

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

Таблица 22 **Педиатрично проучване при CD** **Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистули**			
	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица	**Ниска Доза 20/10 mg** през седмица	**P стойност[1]**
Прекратили кортикостероидите	**N= 33**	**N=38**	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите[2]	**N=60**	**N=57**	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Ремисия на фистули[3]	**N=15**	**N=21**	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p стойност за стандартната доза спрямо ниската доза.
[2] Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена нав Седмица 26 или след нея по преценка на изследователя само ако пациентът отговаря на критерия за клиничен отговор
[3] определена като затваряне на всички дрениращи фистулина изходно ниво за поне 2 последователни визити след изходно ниво

Статистически значимо увеличение (подобрение) от изходното ниво до седмица 26 и 52 в индекса на телесната маса и скоростта на растеж на височина са наблюдавани и за двете групи на лечение.

Статистически и клинично значими подобрения от изходното ниво също са наблюдавани и в двете терапевтични групи за параметрите за качество на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n=100) от педиатричното проучване при CD продължават в открито дългосрочно продължение на проучването. След 5 години терапия с адалимумаб, 74,0% (37/50) от 50-те пациенти, останали в проучването, продължават да бъдат в клинична ремисия и 92,0% (46/50) от пациентите продължават да имат клиничен отговор според PCDAI.

Увеит при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойномаскирано, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти от 2 до < 18 години с активен неинфекциозен

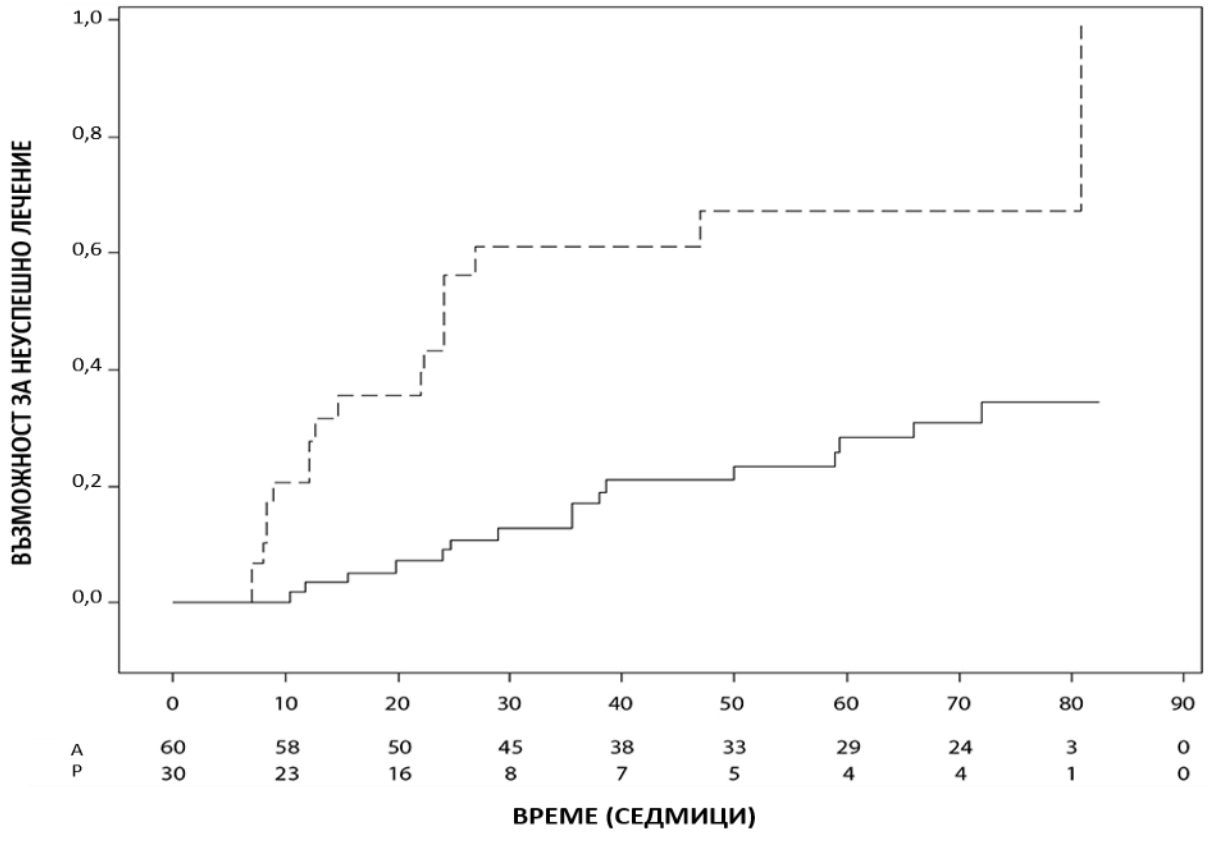
преден увеит, свързан с ЮИА, които са били рефрактерни на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са получавали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако са < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако са ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с тяхната доза метотрексат на изходното ниво.

Основната крайна точка е „времето до неуспех на лечението“. Критериите, определящи неуспех на лечението, са влошаване или продължителна липса на подобрение на очното възпаление, частично подобрение с развитие на трайни очни съпътстващи заболявания или влошаване на очните съпътстващи заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарства и прекъсване на лечението за продължителен период от време.

Клиничен отговор

Адалимумаб значително забавя времето до неуспех на лечението в сравнение с плацебо (вж. Фигура 2, P < 0,0001 от логаритмичен рангов тест). Средното време до неуспех на лечението е 24,1 седмици при участници, лекувани с плацебо, а средното време до неуспех на лечението при участници, лекувани с адалимумаб, не може да се оцени, тъй като неуспех на лечението са имали по-малко от половината от тези участници са имали неуспех на лечението. Адалимумаб значително намалява риска от неуспех на лечението със 75% в сравнение с плацебо, както е показано от коефициента на риск (HR = 0,25 [95% ДИ: 0,12, 0,49]).

Фигура 2: Кривите на Kaplan-Meier обобщават времето до неуспех на лечението в педиатричното проучване при увеит



Лечение - - - - с плацебо ——— адалимумаб

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След прилагане на 24 mg/m2 (максимум 40 mg) подкожно през седмица при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА), които са били от 4 до 17 годишни, средната най-ниска концентрация на серумен адалимумаб в стационарно състояние (стойности, измерени от седмица 20 до 48), е била 5,6 ± 5,6 μg/ml (102% CV) за адалимумаб без съпътстващ метотрексат и 10,9 ± 5,2μg/ml (47,7% CV) със съпътстващ метотрексат.

При пациенти с полиартикуларна ЮИА, които са на възраст 2 до < 4 години или на възраст 4 и повече години с тегло < 15 kg, дозирани с адалимумаб 24 mg/m2, средните концентрации на най-ниския серум на адалимумаб в стационарно състояние са били 6,0 ± 6,1 μg/ml (101% CV) за адалимумаб без съпътстващ метотрексат и 7,9 ± 5,6 μg/ml (71,2% CV) със съпътстващ метотрексат.

След прилагане на 24 mg/m2 (максимум 40 mg) подкожно през седмица при пациенти със свързан с ентезит артрит, които са от 6 до 17 годишни, средната най-ниска концентрация на серумен адалимумаб в стационарно състояние (стойности, измерени от седмица 24), е била 8,8 ± 6,6 μg/ml за адалимумаб без съпътстващ метотрексат и 11,8 ± 4,3 μg/ml със съпътстващ метотрексат.

След подкожно приложение на 0,8 mg/kg (максимум 40 mg) през седмица при педиатрични пациенти с хроничен плакатен псориазис, средната ± SD най-ниска концентрация на адалимумаб в стационарно състояние е приблизително 7,4 ± 5,8 μg/ml (79% CV).

При педиатрични пациенти с умерена до тежка болест на Crohn, въвеждащата доза на адалимумаб по отворен етикет е 160/80 mg или 80/40 mg съответно в седмици 0 и 2, в зависимост от границата на разделение по телесно тегло от 40 kg. В седмица 4 пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 към групите за поддържащо лечение със стандартна доза (40/20 mg през седмица) или ниска доза (20/10 mg през седмица) въз основа на телесното им тегло. Средната (±SD) серумна концентрация на адалимумаб, постигната на седмица 4, е 15,7 ± 6,6 μg/ml при пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и 10,6 ± 6,1 μg/ml при пациенти < 40 kg (80/40 mg).

За пациенти, които са останали на своята рандомизирана терапия, средните (±SD) най-ниски концентрации на адалимумаб в седмица 52 са били 9,5 ± 5,6 μg/ml за групата със стандартна доза и 3,5 ± 2,2 μg/ml за групата с ниска доза. Средните най-ниски концентрации са поддържани при пациенти, които продължават да получават лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациенти, при които дозата е повишена от схема през седмица на седмична схема, средните (±SD) серумни концентрации на адалимумаб в седмица 52 са били 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, седмично) и 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, седмично).

Експозицията на адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит се прогнозира чрез популационно фармакокинетично моделиране и симулация въз основа на фармакокинетични данни при различните показания при други педиатрични пациенти (педиатричен псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и ентезит-свързан артрит). Няма налични клинични данни за експозицията при употребата на натоварваща доза при деца < 6 години. Прогнозираните данни за експозицията показват, че при липса на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално увеличаване на системната експозиция.

Връзка експозиция-отговор при педиатрична популация

Въз основа на данните от клинични изпитвания при пациенти с ЮИА (pJIA и ERA), е установена връзка експозиция - отговор между плазмените концентрации и отговор PedACR 50. Привидната плазмена концентрация на адалимумаб, при която се постига половината от максималната вероятност за отговор PedACR 50 (EC50) е 3 μg/ml (95% CI: 1-6 μg/ml).

Връзките експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при

педиатрични пациенти с тежък хроничен плакатен псориазис са установени съответно за PASI 75 и PGA, отчетливи или минимални. PASI 75 и PGA се повишава отчетливо или минимално с увеличаване на концентрациите на адалимумаб, и двете с подобен привиден EC50 приблизително 4,5 μg/mL (95% ДИ 0,4-47,6 и 1,9-10,5, съответно).

Възрастни

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. Средната абсолютна бионаличност на адалимумаб, изчислена от три проучвания след единична подкожна доза 40 mg, е 64%. След единични интравенозни дози, вариращи от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са пропорционални на дозата. След дози 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 при 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 пациенти с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в стационарно състояние са съответно приблизително 5 μg/ml (без съпътстващ метотрексат) и 8 до 9 μg/ml (със съпътстващ метотрексат). Най-ниските нива на адалимумаб в серума в стационарно състояние се увеличават приблизително пропорционално на дозата след подкожно прилагане на 20, 40 и 80 mg през седмица и всяка седмица.

При възрастни пациенти с псориазис средната най-ниска концентрация в стационарно състояние е 5 μg/ml по време на лечение с адалимумаб 40 mg през седмица като монотерапия.

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

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

Фармакокинетичното и фармакокинетично/фармакодинамичното моделиране и симулацията предвиждат сравнима експозиция и ефикасност на адалимумаб при пациенти, лекувани с 80 mg през седмица в сравнение с 40 mg всяка седмица (включително възрастни пациенти с РА, ГХ, УК, БК или псориазис, юноши с ГХ и педиатрични пациенти ≥ 40 kg с БК и УК).

Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи с данни от над 1 300 пациенти с РА показват тенденция към по-висок привиден клирънс на адалимумаб с повишаване на телесното тегло. След коригиране за разликите в теглото, полът и възрастта изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Серумните нива на несвързан адалимумаб (несвързан с анти-адалимумаб антитела, ААА) са наблюдавани като по-ниски при пациенти с измерим 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 хора на базата на проучвания за токсичност при единична доза, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Проведено е ембриофетално проучване за токсичност на развитието/проучване за перинаталното развитие 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. Не са извършени нито проучвания за карциногенност, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност с адалимумаб поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачи и поради развитието на неутрализиращи антитела при гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Оцетна киселина
Натриев ацетат трихидрат
Глицин
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Предварително напълнената спринцовка Yuflyma може да се съхранява при температури до максимум 25°C за период до 31 дни. Предварително напълнената спринцовка трябва да бъдат защитени от светлина и да се изхвърлят, ако не се използват в рамките на 31-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

<u>Yuflyma 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка</u>

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки от:
- 1 предварително напълнена спринцовка (0,2 ml стерилен разтвор) с 2 напоени със спирт тампона.
- 2 предварително напълнени спринцовки (0,2 ml стерилен разтвор), с 2 напоени със спирт тампона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Yuflyma 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/20/1513/017
EU/1/20/1513/018

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

Дата на първо разрешаване: 11 февруари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. 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)

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Република Корея

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

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Ireland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Германия

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Франция

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Германия

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Испания

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 за лекарства.

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

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

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

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

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

Преди пускането на Yuflyma на пазара във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начина на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган. Обучителната програма се състои от Напомняща карта на пациента.

Напомнящата картата на пациента съдържа важна информация относно безопасността, която пациентът трябва да има предвид преди и по време на лечението с Yuflyma. Тази карта за напомняне има за цел да подчертае риска от сериозни инфекции, туберкулоза (ТБ), злокачествени заболявания, демиелинизиращи разстройства (включително множествена склероза [МС], синдром на Guillain Barré [GBS] и оптичен неврит [ON]) и заболяване след поставяне на жива БЦЖ ваксина при кърмачета с експозиция на Yuflyma *in utero*.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Yuflyma е на пазара, всички медицински специалисти, от които се очаква да предписват Yuflyma и всички пациенти, които се очаква да използват Yuflyma, имат достъп до/разполагат със следните обучителни материали:

Напомнящите карти на пациента (възрастни и педиатрични) съдържат следните основни елементи

- Лечението с Yuflyma може да увеличи риска от инфекции, включително туберкулоза, рак и проблеми с нервната система;
- Признаци или симптоми, свързани с тези съображения за безопасност и кога да се потърси помощ от медицински специалист;
- Важността да не се прилагат живи ваксини и да се информира медицинският специалист, че пациентът получава лечение при случай на бременност;
- Инструкции за записване на името на търговската марка и партидния номер на лекарството, за да се гарантира проследимостта му;
- Данни за контакт с медицинския специалист, предписващ адалимумаб.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yuflyma 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, глицин, полисорбат 80, вода за инжекции.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка
2 тампона, напоени със спирт

2 предварително напълнени спринцовки
2 тампона със спирт

4 предварително напълнени спринцовки
4 тампона със спирт

6 предварително напълнени спринцовки
6 тампона със спирт

1 Предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
2 тампона със спирт

2 Предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
2 тампона със спирт

4 Предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
4 тампона със спирт

6 Предварително напълнени спринцовки с предпазител на иглата
6 тампона със спирт

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

За подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.
Вижте листовката за информация относно алтернативно съхранение.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1513/001 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/20/1513/002 2 предварително напълнени спринцовки
EU/1/20/1513/003 4 предварително напълнени спринцовки
EU/1/20/1513/004 6 предварително напълнени спринцовки
EU/1/20/1513/005 1 Предварително напълнена спринцовка с предпазител на игла
EU/1/20/1513/006 2 Предварително напълнени спринцовки с предпазител на игла
EU/1/20/1513/007 4 Предварително напълнени спринцовки с предпазител на игла
EU/1/20/1513/008 6 Предварително напълнени спринцовки с предпазител на игла

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Yuflyma 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

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

Yuflyma 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

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yuflyma 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

Помощни вещества: оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, глицин, полисорбат 80, вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена писалка
2 тампона със спирт

2 предварително напълнени писалки
2 тампона със спирт

4 предварително напълнени писалки
4 тампона със спирт

6 предварително напълнени писалки
6 тампона със спирт

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

За подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за информация относно алтернативно съхранение.
Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазите 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1513/009 1 предварително напълнена писалка
EU/1/20/1513/010 2 предварително напълнени писалки
EU/1/20/1513/011 4 предварително напълнени писалки
EU/1/20/1513/012 6 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Yuflyma 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

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

Yuflyma 40 mg инжекция
адалимумаб
За подкожно приложение

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

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, глицин, полисорбат 80, вода за инжекции.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка
2 тампона, напоени със спирт

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
2 тампона, напоени със спирт

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

За подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Вижте листовката за информация относно алтернативно съхранение.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1513/013 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/20/1513/014 1 Предварително напълнена спринцовка с предпазител на игла

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Yuflyma 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 МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

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

Yuflyma 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

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена писалка с 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, глицин, полисорбат 80, вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена писалка
2 тампона със спирт

3 предварително напълнени писалки
4 тампона със спирт

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

За подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за информация относно алтернативно съхранение.
Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазите 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1513/015 1 предварително напълнена писалка
EU/1/20/1513/016 3 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Yuflyma 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 МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА

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

Yuflyma 80 mg инжекция
адалимумаб
За подкожно приложение

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

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Yuflyma 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, глицин, полисорбат 80, вода за инжекции.
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка
2 тампона, напоени със спирт

2 предварително напълнени спринцовки
2 тампона, напоени със спирт

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

За подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократна употреба.

За употреба в педиатрията

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Вижте листовката за информация относно алтернативно съхранение.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1513/017 2 предварително напълнени спринцовки
EU/1/20/1513/018 1 предварително напълнена спринцовка

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Yuflyma 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ ЗА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

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

Yuflyma 20 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА , ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/0,2 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

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

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

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде **Напомняща карта на пациента**, която съдържа важни данни за безопасност, които трябва да вземете предвид преди да започнете да приемате Yuflyma и по време на Вашето лечение с Yuflyma. Носете тази **Напомняща карта на пациента** с Вас по време на лечението Ви и в продължение на 4 месеца след последната инжекция с Yuflyma.
- 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 Yuflyma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yuflyma
3. Как да използвате Yuflyma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Yuflyma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Yuflyma и за какво се използва

Yuflyma съдържа активното вещество адалимумаб - лекарство, което действа върху имунната (защитната) система на организма Ви.

Yuflyma е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:
- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Свързан с ентезит артрит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Плакатен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активната съставка в Yuflyma, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфична цел в тялото.

Целта на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNFα), който участва в имунната (защитната) система и присъства в повишени нива при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Чрез свързване към TNFα, Yuflyma намалява процеса на възпаление при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Yuflyma 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 повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Yuflyma може да се използва и за лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Yuflyma 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 Yuflyma трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите.

Yuflyma 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 повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Вашият лекар ще реши дали Yuflyma трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Свързан с ентезит артрит

Свързаният с ентезит артрит е възпалително заболяване на ставите и местата, където сухожилията се съединяват към костта.

Yuflyma 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 повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

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.

Yuflyma се използва за лечение на тежък анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено се свързва с псориазис.

Yuflyma се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Yuflyma може да забави увреждането на ставите, причинено от заболяването и може да им помогне да се движат по-свободно. Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е заболяване на кожата, което причинява червени, люпещи се, твърди участъци по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може също да засегне ноктите, което ги кара да се чупят, да се удебеляват и да се отделят от нокътното легло, което може да бъде болезнено.

Yuflyma 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 инверса) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват болезнени възли (бучки) и абсцеси (цирей), от които може да изтича гной. Той най-често засяга конкретни области на кожата, като например под гърдите, под мишниците, вътрешната страна на бедрата, слабините и хълбоците. В засегнатите зони може да се образуват белези.

Yuflyma 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.

Yuflyma може да намали броя на възлите и абсцесите, причинени от заболяването, и болката, която често се свързва със заболяването. Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателния тракт. Yuflyma се използва за лечение на
- умерена до тежка болест на Крон при възрастни и
- умерена до тежка болест на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Yuflyma 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 повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Yuflyma се използва за лечение на
- възрастни с неинфекциозен увеит с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца с хроничен неинфекциозен увеит от 2-годишна възраст с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на плаващи частици в окото (черни точки или тънки линии, които преминават през зрителното поле). Yuflyma действа чрез намаляване на това възпаление.

Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yuflyma

Не използвайте Yuflyma:

- Ако сте алергични към адалимумаб или някоя от останалите 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 приемете Yuflyma.

Алергични реакции

- Ако получите алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, хрипове, замаяност, подуване или обрив, не инжектирайте повече Yuflyma 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 Yuflyma. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- Може да получите инфекции по-лесно, докато получавате лечение с Yuflyma. Този риск може

да се увеличи, ако имате проблеми с белите дробове. Тези инфекции могат 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 кажете на Вашия лекар, ако се появят симптоми като висока температура, рани, чувство на умора или дентални проблеми. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате Yuflyma за известно време.

- Кажете на Вашия лекар, ако живеете или пътувате в региони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.

- Кажете на Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които се връщат, или други състояния, които увеличават риска от инфекции.

- Ако сте на възраст над 65 години, може да има по-голяма вероятност да получите инфекции, докато приемате Yuflyma. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание на признаците на инфекция, докато се лекувате с Yuflyma. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако се появят симптоми на инфекции, като висока температура, рани, чувство на умора или дентални проблеми.

Туберкулоза

- Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Yuflyma.
  - Тъй като са докладвани случаи на туберкулоза при пациенти, лекувани с Yuflyma, Вашият лекар ще Ви прегледа за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започне лечението с Yuflyma. 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**.
  - Туберкулозата може да се развие по време на лечението, дори ако сте получили лечение за предотвратяване на туберкулоза.
  - Ако симптомите на туберкулоза (например кашлица, която не изчезва, загуба на тегло, липса на енергия, лека треска) или всяка друга инфекция се появяват по време на или след терапията, незабавно уведомете 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 HBV. При хора, които носят HBV, Yuflyma 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.

Хирургична или дентална процедура

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, уведомете Вашия лекар, че приемате Yuflyma. Вашият лекар може да препоръча временно прекратяване на Yuflyma .

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате или да продължите да получавате Yuflyma. 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 Yuflyma.

    - Консултирайте се с Вашия лекар, преди да получите каквато и да било ваксина.
    - Препоръчва се на децата, ако е възможно, да бъдат направени всички планирани ваксинации за тяхната възраст, преди да започнат лечение с Yuflyma.
    - Ако сте получили Yuflyma, докато сте била бременна, Вашето бебе може да е в по-висок риск от получаване на такава инфекция в продължение на приблизително пет месеца след последната доза на Yuflyma, която сте получили по време на бременността. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за употребата на Yuflyma 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 Yuflyma, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно наблюдавано от Вашия лекар. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. задух или подуване на стъпалата), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате Yuflyma.

Повишена температура, синини, кървене или бледност

- При някои пациенти организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които се борят с инфекциите или Ви помагат да спре кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако получите висока температура, която не изчезва, ако се появят леки синини или кървите много лесно или изглеждате много бледи, незабавно се обадете на Вашия лекар.

Рак

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни пациенти, приемащи Yuflyma 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 Yuflyma, 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 Yuflyma. Някои от тези пациенти са лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
    - Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин с Yuflyma.

- Наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи Yuflyma.
- Ако по време на или след терапията се появят нови кожни лезии или ако съществуващите лезии променят външния си вид, уведомете Вашия лекар.

- Има случаи на рак, различен от лимфом, при пациенти с определен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер. Ако имате 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 Yuflyma 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 Yuflyma.

Други лекарства и Yuflyma

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Не трябва да приемате Yuflyma с лекарства, съдържащи следните активни вещества поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Yuflyma може да се взема заедно с:
- метотрексат
- определени модифициращи заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи лекарства, 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 й поне 5 месеца след последното лечение с Yuflyma.
- Ако сте бременна, ако мислите, че може да сте бременна или планирате да забременеете, потърсете съвет от Вашия лекар преди приемането на това лекарство.
- Yuflyma трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.
- Според проучване за бременността, няма по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Yuflyma по време на бременност в сравнение с майки със същото заболяване, които не са получавали Yuflyma.
- Yuflyma може да се използва по време на кърмене.
- Ако получавате Yuflyma по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск от развитие на инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за употребата на Yuflyma 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

Yuflyma може да има малък ефект върху способността Ви да шофирате, да карате колело или да работите с машини. След прием на Yuflyma може да се появят световъртеж и нарушения на зрението.

Yuflyma съдържа натрий

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

3. Как да използвате Yuflyma

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 Yuflyma за всяка от одобрените показания са показани в следната таблица. Вашият лекар може да предпише Yuflyma с друго количество на активното вещество, ако Вашето дете има нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит		
без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит, метотрексатът продължава, докато се прилага Yuflyma. Ако Вашият лекар реши, че метотрексатът е неподходящ, Yuflyma може да се прилага самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не получавате метотрексат с Вашата терапия с Yuflyma, Вашият лекар може да реши да Ви дава Yuflyma 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Деца и юноши от 2 годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 10 kg до под 30 kg	20 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
Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Плакатен псориазис		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза от 80 mg (две по 40 mg инжекции 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.
Деца и юноши от 4-годишна възраст до 17 годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Първа доза от 40 mg, последвана от 40 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg	Първа доза от 20 mg, последвана от 20 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да приемате?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза 160 mg (четири по 40 mg инжекции в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвано от доза от 80 mg (две по 40 mg инжекции в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици, продължете с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както е предписано от Вашия лекар.	Препоръчително еежедневно измиване с антисептично средство на засегнатите области.
Юноши от 12 до 17 годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Първа доза от 80 mg (две по 40 mg инжекции в един ден), последвани от 40 mg през седмица, като се започне една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Yuflyma 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчва се ежедневно да използвате антисептично

		измиване на засегнатите области.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да приемате?**	**Забележки**
Деца и юноши от 6 годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първа доза от 80 mg (две по 40 mg инжекции в един ден), последвани от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят може да предпише първа доза от 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	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, лекарят може да предпише начална 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 дозата до 20 mg всяка седмица

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза 160 mg (четири по 40 mg инжекции в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	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	Трябва да продължите да приемате Yuflyma във Вашата обичайна доза, дори след

	(една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	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 Yuflyma във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза от 80 mg (две по 40 mg инжекции в един ден), последвани от 40 mg през седмица, което започва една седмица след първата доза.	Кортикостероидите или други лекарства, които влияят върху имунната система, могат да бъдат продължени, докато се прилага Yuflyma. Yuflyma може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза от 40 mg, която ще се приложи една седмица преди началото на обичайната доза от 20 mg през седмица. Препоръчва се Yuflyma да се използва в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло най-малко 30 kg	40 mg през седмица	Вашият лекар може да Ви предпише начална доза от 80 mg, която ще се приложи една седмица преди началото на обичайната доза от 40 mg през седмица. Препоръчва се Yuflyma да се използва в комбинация с метотрексат.

Начин на прилагане и път на въвеждане

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

Подробни указания за това как да инжектирате Yuflyma са дадени в раздел 7 „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Yuflyma

Ако случайно инжектирате Yuflyma 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 Yuflyma

Ако забравите да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Yuflyma 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 Yuflyma

Решението да спрете да използвате Yuflyma трябва да се обсъди с Вашия лекар. Вашите симптоми могат да се върнат, ако спрете да използвате Yuflyma.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Някои обаче може да са сериозни и да изискват лечение. нежелани реакции могат да възникнат най-малко до 4 месеца след последната инжекция с Yuflyma.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някое от следните

- тежък обрив, уртикария или други признаци за алергична реакция
- подуване на лицето, дланите, стъпалата
- затруднено дишане, преглъщане
- задух при физическа активност или при лягане или подуване на краката

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някои от следните

- признаци на инфекция като висока температура, гадене, рани, дентални проблеми, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашляне
- изтръпване
- мравучкане
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина илиотворена рана, която не заздравява
- признаци и симптоми, предполагащи нарушения на кръвта, като упорита висока температура, кръвонасядане, кървене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на изброените по-долу нежелани реакции, които са наблюдавани при Yuflyma.

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 настинка, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие

- болка в корема
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително зъбни инфекции и херпеси)
- инфекции на половата ситема
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- инфекции на ставите
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- дехидратация
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- проблеми със съня
- нарушения в усещанията, като мравучкане, боцкане или изтръпване
- мигрена
- притискане на коренче на нерв (включително болка в долната част на гърба и болка в крака)
- смущения в зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепача и подуване на очите
- чувство на замаяност или световъртеж (вертиго)
- усещане за ускорено биене на сърцето
- високо кръвно налягане
- зачервяване
- хематом (събиране на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- стомашно-чревно кървене
- диспепсия (лошо храносмилане, подуване на корема, киселини)
- рефлукс
- „sicca“ синдром(включително сухота в очите и сухота в устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- синини
- възпаление на кожата (напр. екзема)
- счупване на ноктите на ръцете и краката
- повишено изпотяване
- косопад
- нова поява или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината

- проблеми с бъбреците
- болка в гърдите
- оток (подуване)
- повишена температура
- намаляване на тромбоцитите в кръвта, което увеличава риска от кървене или кръвонасядане
- нарушено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (които включват туберкулоза и други инфекции, които се появяват, когато устойчивостта към заболяване е намалена)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- очни инфекции
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, който засяга лимфната система
- меланом
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често се проявяват като саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (нарушение на нервите)
- инсулт
- загуба на слуха, шум в ушите
- усещане за нередовно биене на сърцето, напр. пропуснати удари
- сърдечни проблеми, които могат да причинят задух или подуване на глезените
- инфаркт
- издуване на стената на голяма артерия, възпаление и сърсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробна емболия (запушване на артерия в белия дроб)
- плеврален излив (необичайно събиране на течност в плевралното пространство)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднение при преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- омазнен черния дроб
- нощно изпотяване
- белег
- необичайно разрушаване на мускулите
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органни системи)
- прекъсвания на съня
- импотентност
- възпаления

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

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежка алергична реакция с шок
- множествена склероза

- нарушения на нерви (като възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да причини мускулна слабост, необичайни усещания, мравучкане в ръцете и горната част на тялото)
- сърцето спира да изпомпва кръвта
- белодробна фиброза (заболяване на белия дроб)
- перфорация на червата (пробив на червата)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит B
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносните съдове в кожата)
- Синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, висока температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето (подуване на лицето), свързан с алергични реакции
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локализиран оток по кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядък рак на кръвта, който често е фатален)
- 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 проявява като лилави лезии по кожата.
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (наблюдавано като кожен обрив, придружаващ мускулна слабост)
- Наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани реакции, наблюдавани при Yuflyma, 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)

- понижен брой на белите кръвни клетки в кръвта
- понижен брой на червените кръвни клетки в кръвта
- повишени липиди в кръвта
- повишени чернодробни ензими

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- повишен брой на белите кръвни клетки в кръвта
- понижен брой тромбоцити в кръвта
- повишена пикочна киселина в кръвта
- променени нива на натрий в кръвта
- ниски нива на калций в кръвта
- ниски нива на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактатдехидрогеназата в кръвта
- автоантитела, налични в кръвта
- ниско ниво на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишен билирубин (кръвно изследване на черния дроб)

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Yuflyma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/картонената опаковка след „EXP“/“Годен до:“.

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

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка с предпазител на иглата в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), една предварително напълнена спринцовка Yuflyma с предпазител на иглата може да се съхранява на стайна температура (до 25°C) за максимален период от 31 дни – не забравяйте да я предпазите от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 31 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 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 Yuflyma

Активното вещество е адалимумаб.
Други съставки са оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, глицин полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Yuflyma с предпазител на иглата и

съдържание на опаковката

Yuflyma 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата се доставя като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,4 ml разтвор.

Предварително напълнената спринцовка Yuflyma е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб. Опаковката с 1 предварително напълнена спринцовка се доставя с 2 тампона, напоени със спирт (1 резервен). При опаковките с 2, 4 и 6 предварително напълнени спринцовки, всяка предварително напълнена спринцовка се доставя с 1 тампон, напоен със спирт.

Предварително напълнената спринцовка Yuflyma е спринцовка от стъкло с предпазител на иглата, съдържаща разтвор на адалимумаб. Опаковката с 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата се доставя с 2 тампона, напоени със спирт (1 резервен). При опаковките с 2, 4 и 6 предварително напълнени спринцовки, всяка предварително напълнена спринцовка се доставя с 1 тампон, напоен със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Yuflyma се предлага само като предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

Производител

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Ирландия

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Германия

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Франция

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Германия

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona
Испания

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

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

- Следните инструкции обясняват как да си поставяте подкожна инжекция с Yuflyma, като използвате предварително напълнената спринцовка. Първо прочетете указанията внимателно и след това ги следвайте последователно.

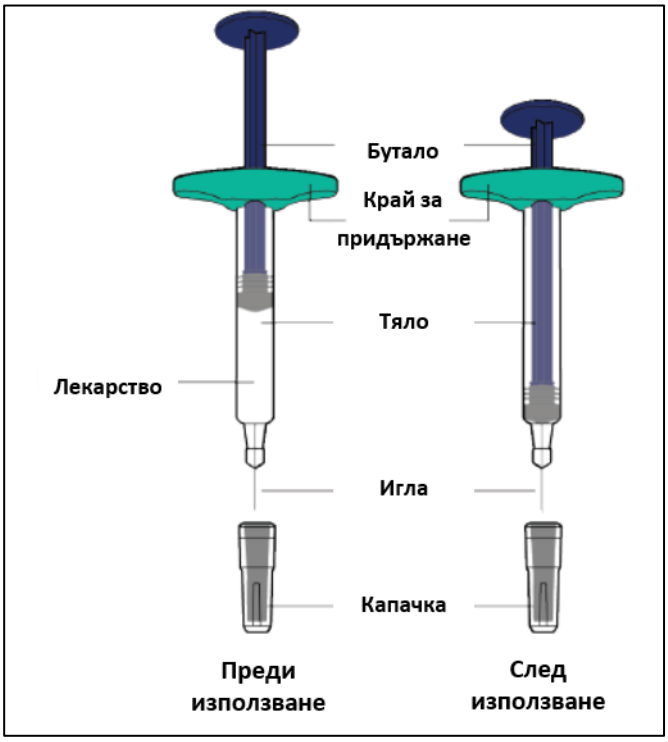
- Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще Ви инструктира за техниката на самоинжектиране.

- **Не се опитвайте да се самоинжектирате, докато не** сте сигурни, че разбирате как да приготвяте и поставяте инжекцията.

- След подходящо обучение инжекцията може да бъде приложена самостоятелно или от друго лице, например член на семейството или приятел.

- Използвайте всяка предварително напълнена спринцовка само за една инжекция.

Предварително напълнена спринцовка Yuflyma



Фигура А

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:

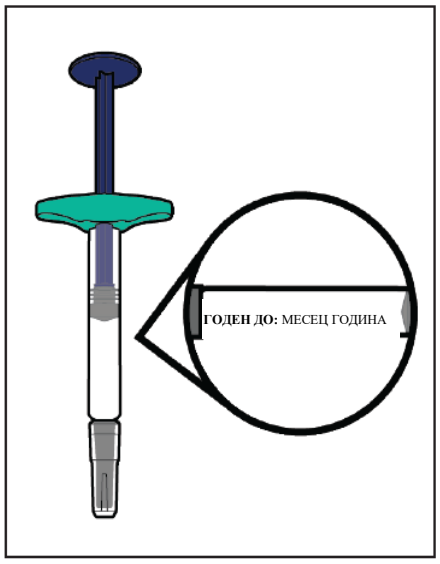
- тя е напукана или повредена.
- срокът на годност е изтекъл.
- е била изпусната върху твърда повърхност.

Не отстранявайте капачката на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Да се съхранява Yuflyma на място, недостъпно за деца.

1. Съберете консумативите за инжекцията

а. Подгответе чиста, равна повърхност, като маса или плот, в добре осветена зона.
б. Извадете 1 предварително напълнена спринцовка от картонената опаковка, съхранявана във Вашия хладилник.
• Дръжте тялото на предварително напълнената спринцовка, когато я изваждате от картонената опаковка. **Не** докосвайте буталото.
в. Уверете се, че разполагате със следните консумативи:
- Предварително напълнена спринцовка
- Напоен със спирт тампон

В опаковката не са включени:
- Памучно топче или марля
- лепенка
- Контейнер за изхвърляне на остри предмети



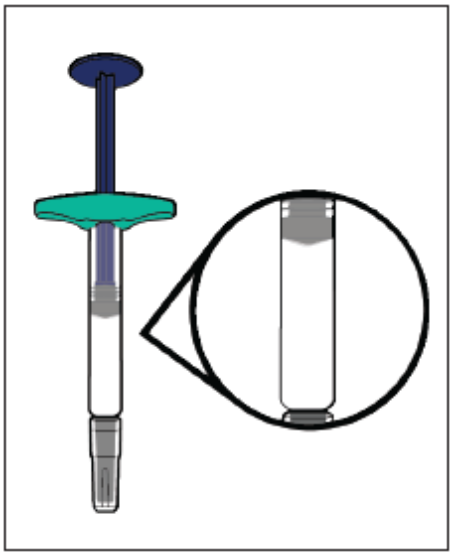
Фигура Б

2. Огледайте предварително напълнената спринцовка

а. Уверете се, че имате правилното лекарство (Yuflyma) и дозировка.
б. Погледнете предварително напълнената спринцовка и се уверете, че не е напукана или повредена.

в. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:
- е напукана или повредена.
- срокът на годност е изтекъл.
- е била изпусната върху твърда повърхност.

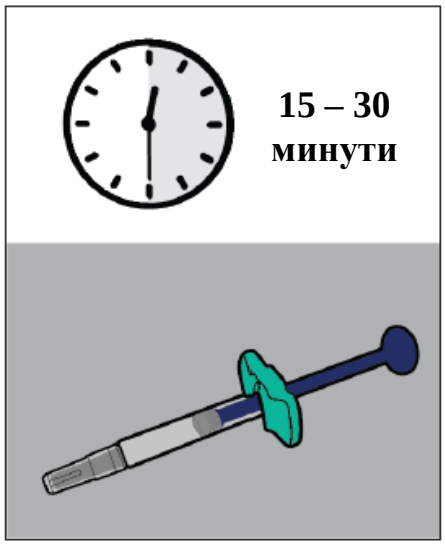


Фигура В

3. Проверете лекарството

а. Прегледайте лекарството и се уверете, че течността е бистра, безцветна до бледо кафява и без частици.

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е потъмняла (жълта или тъмнокафява), мътна или се съдържат частици в нея.
- Може да видите въздушни мехурчета в течността. Това е нормално.

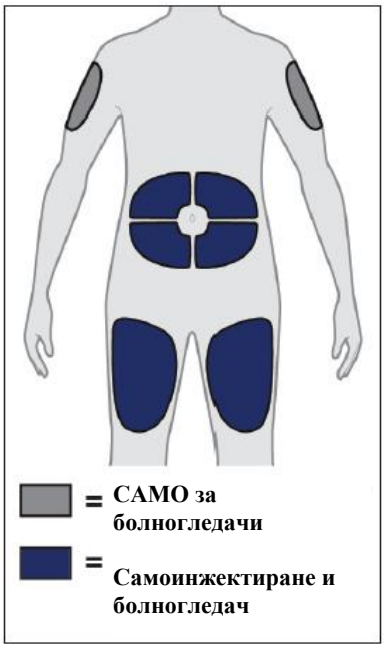


Фигура Г

4. Изчакайте от 15 до 30 минути

а. Оставете предварително напълнената спринцовка на стайна температура за 15 до 30 минути, за да може да се затопли.

- **Не** затопляйте предварително напълнената спринцовка с помощта на източници на топлина като гореща вода или микровълнова фурна.



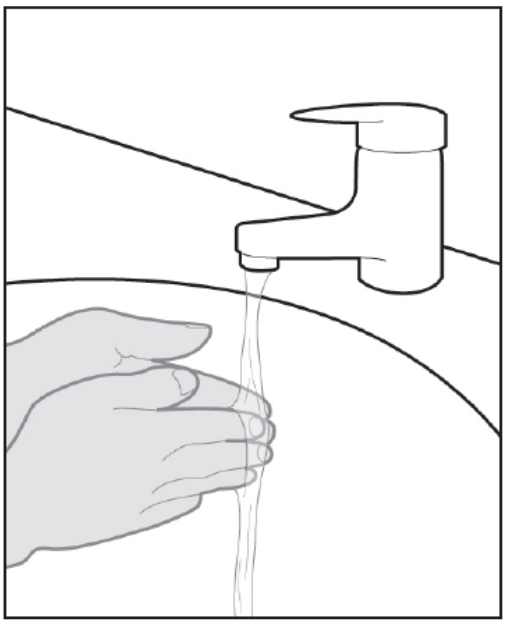
Фигура Д

5. Изберете подходящо място за инжектиране

а. Можете да инжектирате в:
- предната част на бедрата.
- корема, с изключение на 5 см (2 инча) около пъпа.
- външната страна на горната част на ръката (САМО ако сте болногледач).

- **Не** инжектирайте в кожа, по-близо от 5 cm (2 инча) от пъпа, или е червена, твърда, болезнена, увредена, насинена или с белези.
- Ако имате псориазис, **не** инжектирайте директно в никой надигнат участък, дебели, зачервени или люспести кожни петна или лезии по кожата Ви.
- **Не** инжектирайте през дрехите си.

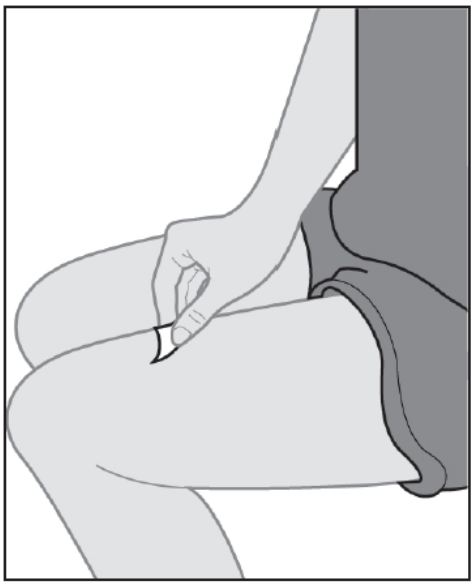
б. Сменяйте мястото на инжектиране всеки път, когато поставяте инжекция. Всяко ново място на инжектиране трябва да бъде на разстояние най-малко 3 cm (1,2 инча) от мястото на инжектиране, което сте използвали преди.



Фигура Е

6. Измийте ръцете си

а. Измийте ръцете си със сапун и вода и ги подсушете старателно.

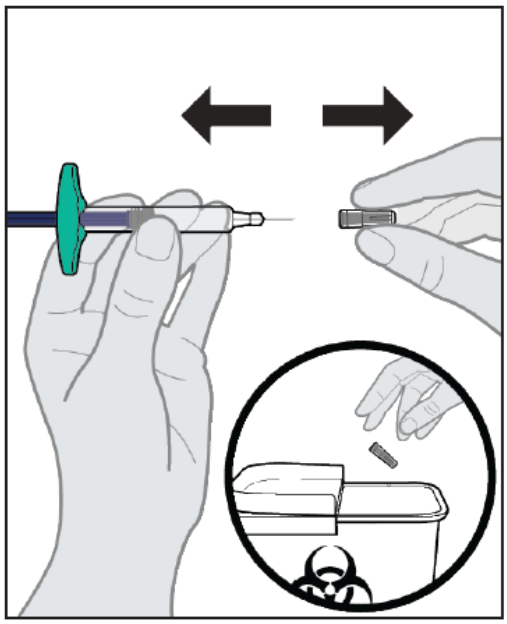


Фигура Ж

7. Почистете мястото на инжектиране

а. Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт с помощта на кръговои движениея.
б. Оставете кожата да изсъхне преди инжектиране.

• **Не** духайте и не докосвайте отново мястото на инжектиране, преди да поставите инжекцията.

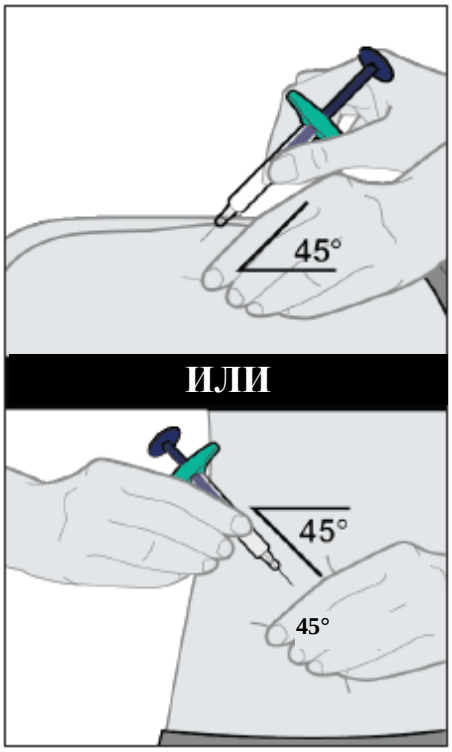


Фигура З

8. Свалете капачката

а. Свалете капачката, като държите тялото на предварително напълнената спринцовката с едната ръка.
Внимателно издърпайте капачката без да я огъвате, с другата ръка.

- **Не** отстранявайте капачката, докато не сте готови да инжектирате
- **Не** докосвайте иглата. В противен случай това може да доведе до нараняване от убождане с иглата.
- **Не** поставяйте отново капачката на предварително напълнената спринцовка. Изхвърлете незабавно капачката в контейнера за остри предмети.
- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

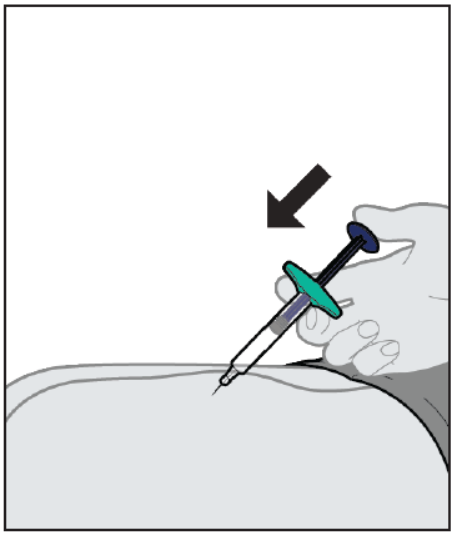


Фигура И

9. Въведете иглата на предварително напъ лнената спринцовка в мястото на инжектиране

а. Внимателно захванете гънка от кожата на мястото на инжектиране с една ръка.

б. Като държите тялото на предварително напълнената спринцовка, поставете иглата изцяло в гънката на кожата под ъгъл от 45 градуса 45 градусов ъгъл с помощта на бързо движение, подобно на „хвърляне на стреличка“.



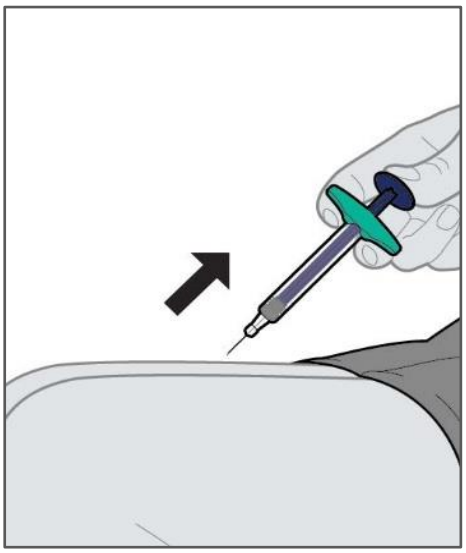
Фигура Й

10. Поставете инжекцията

а. След като иглата е вкарана, пуснете захванатата кожа.

б. Бавно натиснете буталото докрай надолу, докато цялата течност се инжектира и спринцовката се изпразни.

• **Не** променяйте положението на предварително напълнената спринцовка след започване на инжектирането.



11. Отстранете предварително напълнената спринцовка и се погрижете за мястото на инжектиране

а. След като предварително напълнената спринцовка се изпразни я отстранете, от кожата си под същия ъгъл, под който е поставена.

б.Третирайте мястото на инжектиране, като леко притиснете, без да разтривате, „парче памук“ или марля върху мястото и ако е необходимо, поставете лепенка. Понякога може да се появи кървене.

- **Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.
- **Не** докосвайте и не поставяйте отново капачката на иглата.
- **Не** разтривайте мястото на инжектиране.

Фигура Л

12. Изхвърлете предварително напълнената спринцовка

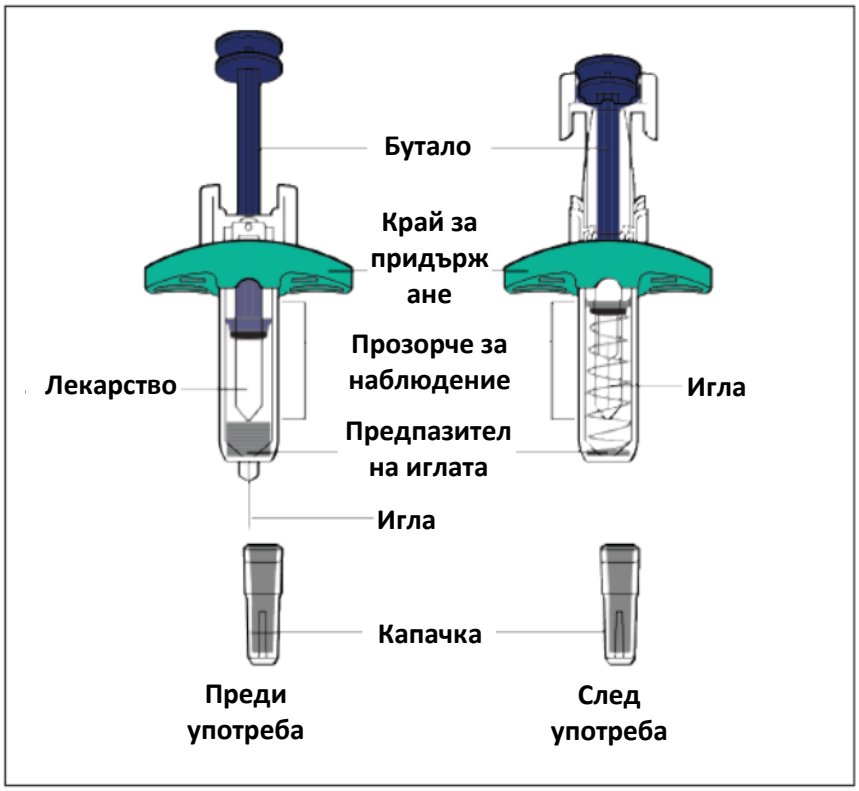
- **Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.

а. Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в специален контейнер за изхвърляне на остри предмети, както е указано от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

б. Тампонът със спирт и опаковката могат да бъдат поставени в битовите отпадъци.

- Винаги съхранявайте предварително напълнената спринцовка и специалният контейнер за остри предмети на място, недостъпно за деца.

Предварително напълнена спринцовка Yuflyma с предпазител на иглата



Фигура А

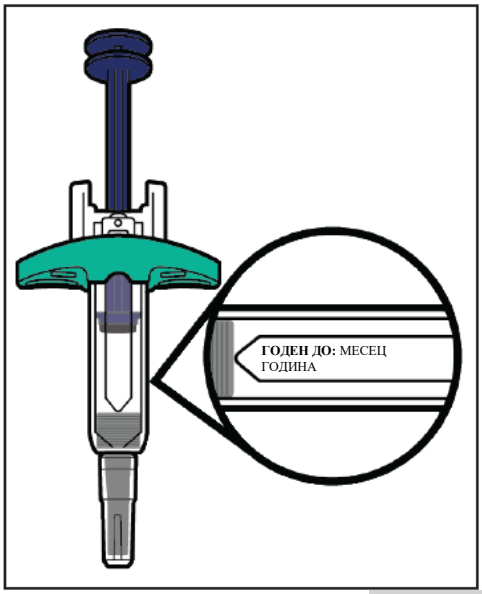
Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:
- е напукана или повредена.
- срокът на годност е изтекъл.
- е била изпусната върху твърда повърхност.

Не отстранявайте капачката на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Да се съхранява Yuflyma на място, недостъпно за деца.

1. Съберете консумативите за инжекцията

а. Подгответе чиста, равна повърхност, като маса или плот, в добре осветена зона.
б. Извадете 1 предварително напълнена спринцовка от картонената опаковка, съхранявана във Вашия хладилник.
• Дръжте тялото на предварително напълнената спринцовка, когато я изваждате от картонената опаковка. **Не** докосвайте буталото.
в. Уверете се, че разполагате със следните консумативи:
- Предварително напълнена спринцовка
- Напоен със спирт тампон

В опаковката не са включени:
- Памучно топче или марля
- лепенка
- Контейнер за изхвърляне на остри предмети

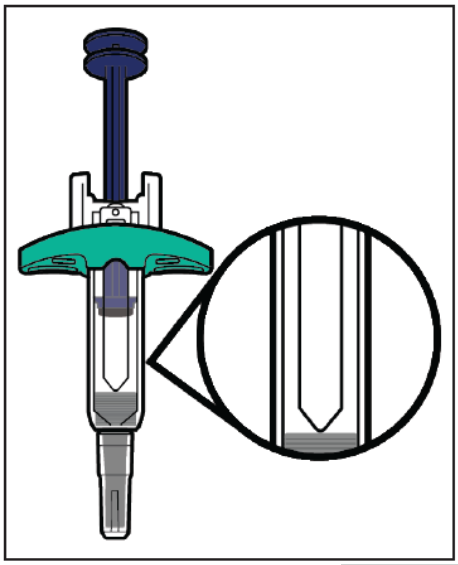


Фигура Б

2. Проверете предварително напълнената система

а. Уверете се, че имате правилното лекарство (Yuflyma) и дозировка.
б. Погледнете предварително напълнената спринцовка и се уверете, че не е напукана или повредена.
в. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:
- е напукана или повредена.
- срокът на годност е изтекъл.
- е била изпусната върху твърда повърхност.



Фигура В

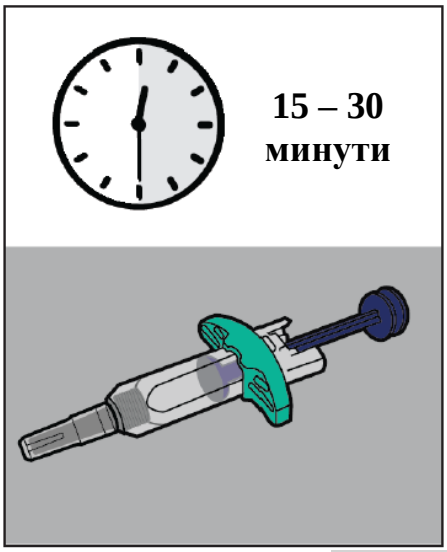
3. Проверете лекарството

а. Прегледайте лекарството и се уверете, че течността е бистра, безцветна до бледо кафява и без частици.

.

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е потъмняла (жълта или тъмнокафява), мътна или се съдържат частици в нея.

- Може да видите въздушни мехурчета в течността. Това е нормално.

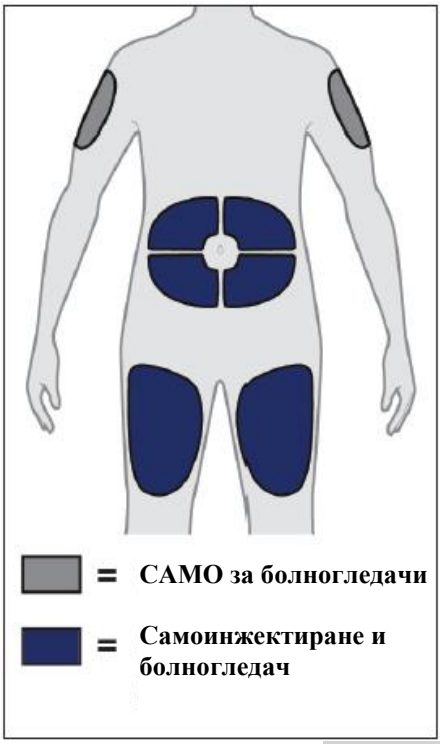


Фигура Г

4. Изчакайте от 15 до 30 минути

а. Оставете предварително напълнената спринцовка на стайна температура за 15 до 30 минути, за да може да се затопли.

- **Не** затопляйте предварително напълнената спринцовка с помощта на източници на топлина като гореща вода или микровълнова фурна.



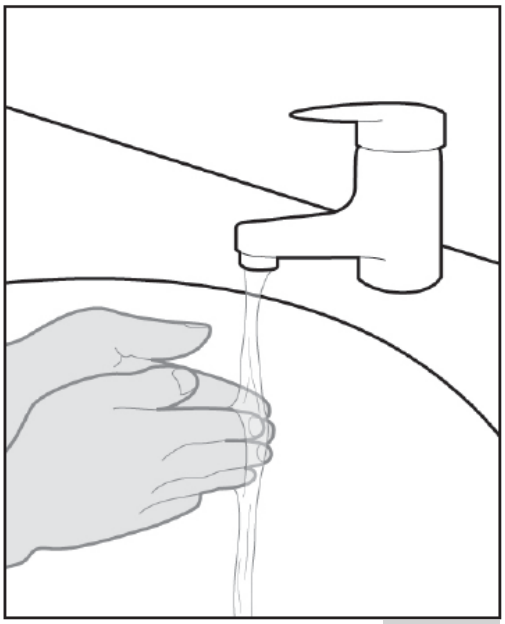
Фигура Д

5. Изберете подходящо място за инжектиране

а. Можете да инжектирате в:
- предната част на бедрата.
- корема, с изключение на 5 см (2 инча) около пъпа.
- външната страна на горната част на ръката (САМО ако сте болногледач).

- **Не** инжектирайте в кожа, от по-близо от 5 cm (2 инча) от коремния пъп (пъпа) или е червена, твърда, болезнена, увредена, насинена или с белези.
- Ако имате псориазис, **не** инжектирайте директно в повдигнати, плътни, червени, подути, удебелени, зачервени или люспести кожни петна или лезии по Вашата кожа.
- **Не** инжектирайте през дрехите си.

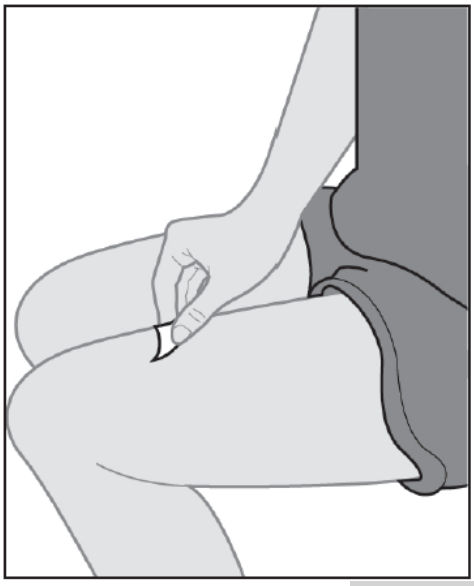
б. Сменяйте мястото на инжектиране всеки път, когато поставяте инжекция.
Всяко ново място на инжектиране трябва да бъде на разстояние най-малко 3 cm (1,2 инча) от мястото на инжектиране, което сте използвали преди.



Фигура Е

6. Измийте ръцете си

а. Измийте ръцете си с вода и сапун и ги подсушете старателно.

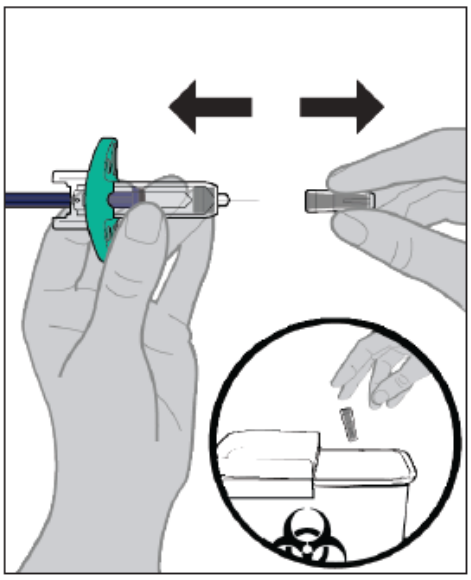


Фигура Ж

7. Почистете мястото на инжектиране

а. Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт с помощта на кръгови движения.
б. Оставете кожата да изсъхне преди инжектиране.

• **Не** духайте и не докосвайте отново мястото на инжектиране, преди да поставите инжекцията.

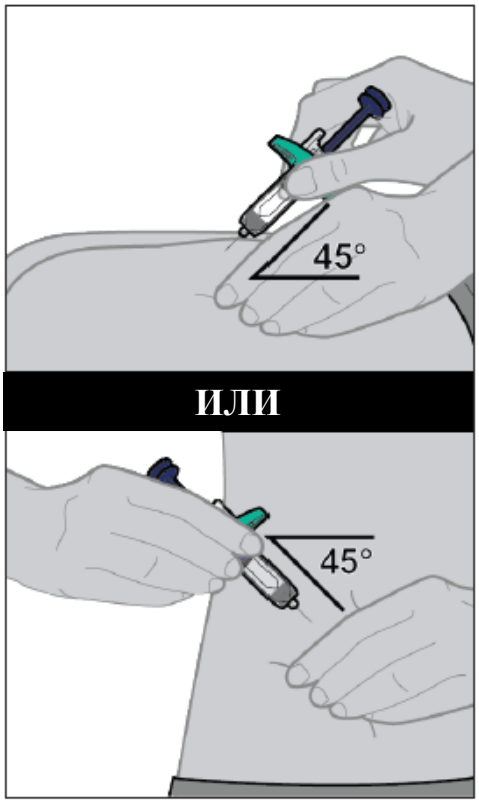


Фигура З

8. Свалете капачката

а. Свалете капачката, като държите тялото на предварително предварително напълнената спринцовка с едната ръка. Внимателно издърпайте капачката без да я огъвате, с другата ръка.

- **Не** отстранявайте капачката, докато не сте готови да инжектирате
- **Не** докосвайте иглата. В противен случай това може да доведе до нараняване от убождане с иглата.
- **Не** поставяйте отново капачката на предварително напълнената спринцовка. Изхвърлете незабавно капачката в контейнера за остри предмети.
- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

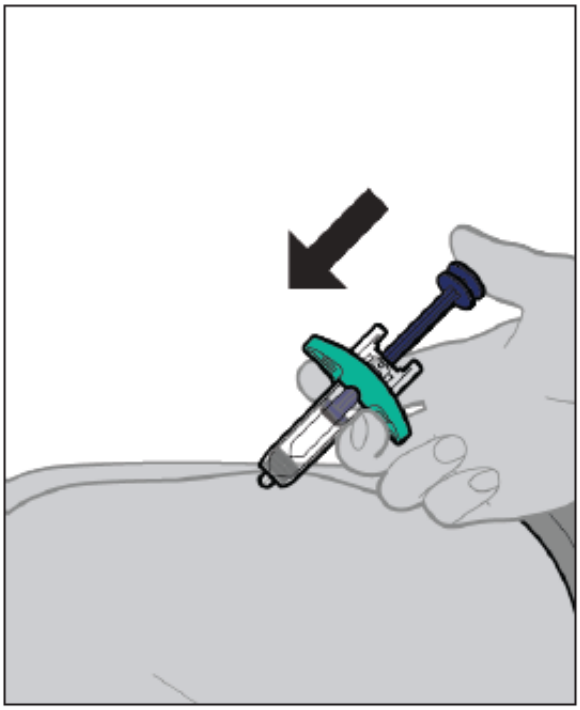


Фигура И

9. Вкарайте предварително напълнената спринцовка в мястото на инжектиране

а. Внимателно захванете гънка от кожата на мястото на инжектиране с една ръка.

б. Като държите тялото на предварително напълнената спринцовка, поставете иглата изцяло в кожната гънка под ъгъл от 45 градуса, с помощта на бързо движение като при хвърляне на стрелички.



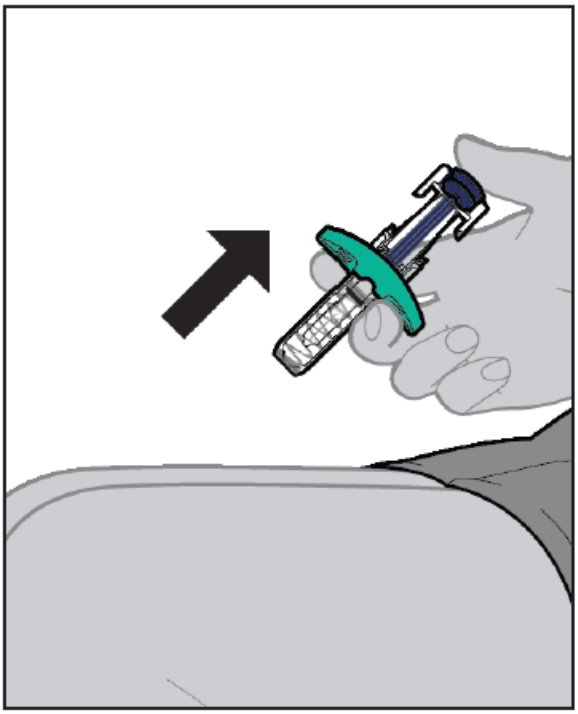
Фигура Й

10. Поставете инжекцията

а. След като иглата е вкарана, пуснете захванатата кожа.

б. Бавно натиснете буталото докрай надолу, докато цялата течност бъде инжектирана и спринцовката се изпразни.

• **Не** променяйте положението на предварително напълнената спринцовка след започване на инжектирането.



Фигура К

11. Отстранете предварително напълнената спринцовка от мястото на инжектиране и се погрижете за мястото на инжектиране

а. След като предварително напълнената спринцовка се изпразни, бавно повдигнете палеца си от буталото, докато иглата е напълно покрита от предпазителя на иглата.

б. Третирайте мястото на инжектиране, като леко притиснете, без да разтривате, „парче памук“ или марля върху мястото и нанесете лепенка, ако е необходимо. Може да има известно кървене.

• **Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.

•**Не** разтривайте мястото на инжектиране.

Фигура Л

12. Изхвърлете предварително напълнената спринцовка

а. Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в специален контейнер за изхвърляне на остри предмети според инструкциите на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

б. напоеният със спирт тампон и опаковката могат да бъдат поставени в битовите отпадъци.

- Винаги съхранявайте предварително напълнената спринцовка и специалният контейнер за остри предмети на място, недостъпно за деца

Листовка: информация за пациента

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

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

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде **Напомняща карта на пациента**, която съдържа важни данни за безопасност, които трябва да вземете предвид преди да започнете да приемате Yuflyma и по време на Вашето лечение с Yuflyma. Носете тази **Напомняща карта на пациента** с Вас по време на лечението Ви и в продължение на 4 месеца след последната инжекция с Yuflyma.
- 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 всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Yuflyma и за какво се използва

Yuflyma съдържа активното вещество адалимумаб – лекарство, което действа върху имунната (защитната) система на организма Ви.

Yuflyma е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:
- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Свързан с ентезит артрит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Плакатен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активната съставка в Yuflyma, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфична цел в тялото.

Целта на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNFα), който участва в имунната (защитната) система и присъства в повишени нива при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Чрез свързване към TNFα, Yuflyma намалява процеса на възпаление при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Yuflyma се използва за лечение на умерен до тежък ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат предписанидруги модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Yuflyma може да се използва и за лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Yuflyma 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 Yuflyma трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите.

Yuflyma се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти от 2 годишна възраст. Първоначално може да Ви бъдат предписанидруги модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Вашият лекар ще реши дали Yuflyma трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Свързан с ентезит артрит

Свързаният с ентезит артрит е възпалително заболяване на ставите и местата, където сухожилията се съединяват към костта.

Yuflyma се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит при пациенти от 6 годишна възраст. Първоначално може да Ви бъдат предписанидруги модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбнака.

Yuflyma се използва за лечение на тежък анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено се свързва с псориазис.

Yuflyma се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Yuflyma може да забави увреждането на ставите, причинено от заболяването и може да им помогне да се движат по-свободно. Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е заболяване на кожата, което причинява червени, люспещи се, твърди участъци по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може също да засегне ноктите, което ги кара да се чупят, да се сгъстят и да се отделят от нокътното легло, което може да бъде болезнено.

Yuflyma 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 инверса) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват болезнени възли (бучки) и абсцеси (цирей), от които може да изтича гной. Той най-често засяга конкретни области на кожата, като например под гърдите, под мишниците, вътрешната страна на бедрата, слабините и хълбоците. В засегнатите зони може да се образуват белези.

Yuflyma 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.

Yuflyma може да намали броя на възлите и абсцесите, причинени от заболяването, и болката, която често се свързва със заболяването. Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателния тракт. Yuflyma се използва за лечение на
- умерена до тежка болест на Крон при възрастни и
- умерена до тежка болест на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Yuflyma 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 повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Yuflyma се използва за лечение на
- възрастни с неинфекциозен увеит с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца с хроничен неинфекциозен увеит от 2-годишна възраст с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на плаващи частици в окото (черни точки или тънки линии, които преминават през зрителното поле). Yuflyma действа чрез намаляване на това възпаление.

Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yuflyma

Не използвайте Yuflyma:

- Ако сте алергични към адалимумаб или някоя от останалите 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 приемете Yuflyma.

Алергични реакции

- Ако получите алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, хрипове, замаяност, подуване или обрив, не инжектирайте повече Yuflyma 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 Yuflyma. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- Може да получите инфекции по-лесно, докато получавате лечение с Yuflyma. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите дробове. Тези инфекции могат 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 кажете на Вашия лекар, ако се появят симптоми като висока температура, рани, чувство на умора или дентални проблеми. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате Yuflyma за известно време.

- Кажете на Вашия лекар, ако живеете или пътувате в региони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.

- Кажете на Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които се връщат, или други състояния, които увеличават риска от инфекции.

- Ако сте на възраст над 65 години, може да има по-голяма вероятност да получите инфекции, докато приемате Yuflyma. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание на признаците на инфекция, докато се лекувате с Yuflyma. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако се появят симптоми на инфекции, като висока температура, рани, чувство на умора или дентални проблеми.

Туберкулоза

- Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Yuflyma.
  - Тъй като са докладвани случаи на туберкулоза при пациенти, лекувани с Yuflyma, Вашият лекар ще Ви прегледа за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започне лечението с Yuflyma. 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**.
  - Туберкулозата може да се развие по време на лечението, дори ако сте получили лечение за предотвратяване на туберкулоза.
  - Ако симптомите на туберкулоза (например кашлица, която не изчезва, загуба на тегло, липса на енергия, лека треска) или всяка друга инфекция се появяват по време на или след терапията, незабавно уведомете 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 HBV. При хора, които носят HBV, Yuflyma 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.

Хирургична или дентална процедура

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, уведомете Вашия лекар, че приемате Yuflyma. Вашият лекар може да препоръча временно прекратяване на Yuflyma .

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате или да продължите да получавате Yuflyma. 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 Yuflyma .

    - Консултирайте се с Вашия лекар, преди да получите каквато и да било ваксина.
    - Препоръчва се на децата, ако е възможно, да бъдат направени всички планирани ваксинации за тяхната възраст, преди да започнат лечение с Yuflyma.
    - Ако сте получили Yuflyma, докато сте била бременна, Вашето бебе може да е в по-висок риск от получаване на такава инфекция в продължение на приблизително пет месеца след последната доза на Yuflyma, която сте получили по време на бременността. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за употребата на Yuflyma 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 Yuflyma, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно наблюдавано от Вашия лекар. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. задух или подуване на стъпалата), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате Yuflyma.

Повишена температура, синини, кървене или бледност

- При някои пациенти организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които се борят с инфекциите или Ви помагат да спре кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако получите висока температура, която не изчезва, ако се появят леки синини или кървите много лесно или изглеждате много бледи, незабавно се обадете на Вашия лекар.

Рак

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни пациенти, приемащи Yuflyma 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 Yuflyma, 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 Yuflyma. Някои от тези пациенти са лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
    - Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин с Yuflyma.

- Наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи Yuflyma.
- Ако по време на или след терапията се появят нови кожни лезии или ако съществуващите лезии променят външния си вид, уведомете Вашия лекар.

- Има случаи на рак, различен от лимфом, при пациенти с определен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер. Ако имате 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 Yuflyma 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, децата трябва да имат всички ваксинации, преди да използват Yuflyma.

Други лекарства и Yuflyma

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Не трябва да приемате Yuflyma с лекарства, съдържащи следните активни вещества поради повишен
риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Yuflyma може да се взема заедно с:
- метотрексат
- определени модифициращи заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи лекарства, 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 й поне 5 месеца след последното лечение с Yuflyma.
- Ако сте бременна, ако мислите, че може да сте бременна или планирате да забременеете, потърсете съвет от Вашия лекар преди приемането на това лекарство.
- Yuflyma трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.
- Според проучване за бременността, няма по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Yuflyma по време на бременност в сравнение с майки със същото заболяване, които не са получавали Yuflyma.
- Yuflyma може да се използва по време на кърмене.
- Ако получавате Yuflyma по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск от развитие на инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за

употребата на Yuflyma 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

Yuflyma може да повлияе в малка степен способността Ви да шофирате, да карате колело или да работите с машини. След прием на Yuflyma може да се появят световъртеж и нарушения на зрението.

Yuflyma съдържа натрий
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,4 ml, т.е. може да се каже, че на практика е без натрий.

3. Как да използвате Yuflyma

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 Yuflyma за всяка от одобрените показания са показани в следната таблица. Вашият лекар може да предпише Yuflyma с друго количество на активното вещество, ако Вашето дете има нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит		
без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит, метотрексатът продължава, докато се прилага Yuflyma. Ако Вашият лекар реши, че метотрексатът е неподходящ, Yuflyma може да се прилага самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не получавате метотрексат с Вашата терапия с Yuflyma, Вашият лекар може да реши да Ви дава Yuflyma 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Деца и юноши от 2 годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 10 kg до под 30 kg	20 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
Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Плакатен псориазис		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза от 80 mg (две по 40 mg инжекции 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.
Деца и юноши от 4-годишна възраст до 17 годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Първа доза от 40 mg, последвана от 40 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg	Първа доза от 20 mg, последвана от 20 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да приемате?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза 160 mg (четири по 40 mg инжекции в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвано от доза от 80 mg (две по 40 mg инжекции в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици, продължете с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както е предписано от Вашия лекар.	Препоръчително е ежедневно измиване с антисептично средство на засегнатите области.
Юноши от 12 до 17 годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Първа доза от 80 mg (две по 40 mg инжекции в един ден), последвани от 40 mg през седмица, като се започне една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Yuflyma 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчва се ежедневно да

		използвате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да приемате?**	**Забележки**
Деца и юноши от 6 годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първа доза от 80 mg (две по 40 mg инжекции в един ден), последвани от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят може да предпише първа доза от 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвана от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	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, лекарят може да предпише начална 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 дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза 160 mg (четири по 40 mg инжекции в един ден или две инжекции по 40 mg на ден в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	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	Трябва да продължите да приемате Yuflyma във Вашата

	ден), последвани от 40 mg (една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	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 Yuflyma във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза от 80 mg (две по 40 mg инжекции в един ден), последвани от 40 mg през седмица, което започва една седмица след първата доза.	Кортикостероидите или други лекарства, които влияят върху имунната система, могат да бъдат продължени, докато се прилага Yuflyma. Yuflyma може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза от 40 mg, която ще се приложи една седмица преди началото на обичайната доза от 20 mg през седмица. Препоръчва се Yuflyma да се използва в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло най-малко 30 kg	40 mg през седмица	Вашият лекар може да Ви предпише начална доза от 80 mg, която ще се приложи една седмица преди началото на обичайната доза от 40 mg през седмица. Препоръчва се Yuflyma да се използва в комбинация с метотрексат.

Начин на прилагане и път на въвеждане

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

Подробни указания за това как да инжектирате Yuflyma са дадени в раздел 7 „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Yuflyma

Ако случайно инжектирате Yuflyma 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 Yuflyma

Ако забравите да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Yuflyma 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 спрете употребата на Yuflyma

Решението да спрете да използвате Yuflyma трябва да се обсъди с Вашия лекар. Вашите симптоми могат да се върнат, ако спрете да използвате Yuflyma.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Някои обаче може да са сериозни и да изискват лечение. нежелани реакции могат да възникнат най-малко до 4 месеца след последната инжекция с Yuflyma.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някое от следните

- тежък обрив, уртикария или други признаци за алергична реакция
- подуване на лицето, дланите, стъпалата
- затруднено дишане, преглъщане
- задух при физическа активност или при лягане или подуване на краката

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някои от следните

- признаци на инфекция като висока температура, гадене, рани, дентални проблеми, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашляне
- изтръпване
- мравучкане
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена рана, която не заздравява
- признаци и симптоми, предполагащи нарушения на кръвта, като упорита висока температура, кръвонасядане, кървене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на изброените по-долу нежелани реакции, които са наблюдавани при Yuflyma.

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 настинка, хрема, инфекция на синусите, пневмония)

- главоболие
- болка в корема
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително зъбни инфекции и херпеси)
- инфекции на половата ситема
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- инфекции на ставите
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- дехидратация
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- проблеми със съня
- нарушения в усещанията, като мравучкане, боцкане или изтръпване
- мигрена
- компресияпритискане на коренче на нерв (включително болка в долната част на гърба и болка в крака)
- смущения в зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепача и подуване на очите
- чувство на замаяност или световъртеж (вертиго)
- усещане за ускорено биене на сърцето
- високо кръвно налягане
- зачервяване
- хематом (събиране на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- стомашно-чревно кървене
- диспепсия (лошо храносмилане, подуване на корема, киселини)
- рефлукс
- „sicca“ синдром (включително сухота в очите и сухота в устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- синини
- възпаление на кожата (напр. екзема)
- счупване на ноктите на ръцете и краката
- повишено изпотяване
- косопад
- нова поява или влошаване на псориазис

- мускулни спазми
- кръв в урината
- проблеми с бъбреците
- болка в гърдите
- оток (подуване)
- повишена температура
- намаляване на тромбоцитите в кръвта, което увеличава риска от кървене или кръвонасядане
- нарушено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (които включват туберкулоза и други инфекции, които се появяват, когато устойчивостта към заболяване е намалена)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- очни инфекции
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, който засяга лимфната система
- меланом
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често се проявяват като саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (нарушение на нервите)
- инсулт
- загуба на слуха, шум в ушите
- усещане за нередовно биене на сърцето, напр. пропуснати удари
- сърдечни проблеми, които могат да причинят задух или подуване на глезените
- инфаркт
- издуване на стената на голяма артерия, възпаление и сърцек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробна емболия (запушване на артерия в белия дроб)
- плеврален излив (необичайно събиране на течност в плевралното пространство)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднение при преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- омазнен черния дроб
- нощно изпотяване
- белег
- необичайно разрушаване на мускулите
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органни системи)
- прекъсвания на съня
- импотентност
- възпаления

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

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)

- тежка алергична реакция с шок
- множествена склероза
- нарушения на нерви (като възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да причини мускулна слабост, необичайни усещания, мравучкане в ръцете и горната част на тялото)
- сърцето спира да изпомпва кръвта
- белодробна фиброза (заболяване на белия дроб)
- перфорация на червата (пробив на червата)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносните съдове в кожата)
- Синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, висока температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето (подуване на лицето), свързан с алергични реакции
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локализиран оток по кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядък рак на кръвта, който често е фатален)
- 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 заболяване, наречено дерматомиозит (наблюдавано като кожен обрив, придружаващ мускулна слабост)
- Наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани реакции, наблюдавани при Yuflyma, 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)

- понижен брой на белите кръвни клетки в кръвта
- понижен брой на червените кръвни клетки в кръвта
- повишени липиди в кръвта
- повишени чернодробни ензими

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- повишен брой на белите кръвни клетки в кръвта
- понижен брой тромбоцити в кръвта
- повишена пикочна киселина в кръвта
- променени нива на натрий в кръвта
- ниски нива на калций в кръвта
- ниски нива на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактатдехидрогеназата в кръвта

- автоантитела, налични в кръвта
- ниско ниво на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишен билирубин (кръвно изследване на черния дроб)

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни 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 Yuflyma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/картонената опаковка след „EXP“/“Годен до:“.

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), една предварително напълнена писалка Yuflyma може да се съхранява на стайна температура (до 25°C) за максимален период от 31 дни – не забравяйте да я предпазите от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, писалката **трябва да се използва в рамките на 31 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 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 Yuflyma

Активното вещество е адалимумаб.
Други съставки са оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, глицин полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената писалка Yuflyma и какво съдържа опаковката

Yuflyma 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се доставя като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,4 ml разтвор.

Предварително напълнената писалка Yuflyma иглена инжекционна система с автоматизирани функции за еднкратна употреба. Има прозорец от всяка страна на писалката , през който можете да видите разтвора на Yuflyma вътре в писалката.

Предварително напълнената писалка с Yuflyma се предлага в опаковки, съдържащи 1, 2, 4 и 6 предварително напълнени писалки. Опаковката с 1 предварително напълнена писалка се доставя с 2 тампона, напоени със спирт (1 резервен). При опаковките с 2, 4 и 6 предварително напълнени писалки, всяка предварително напълнена писалка се доставя с 1 тампон, напоен със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Yuflyma се предлага само като предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

Производител

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Ireland

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Германия

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Франция

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Германия

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona

Испания

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

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

- Следните инструкции обясняват как да си поставите подкожна инжекция с Yuflyma, като използвате предварително напълнената писалка. Първо прочетете указанията внимателно и след това ги следвайте последователно.

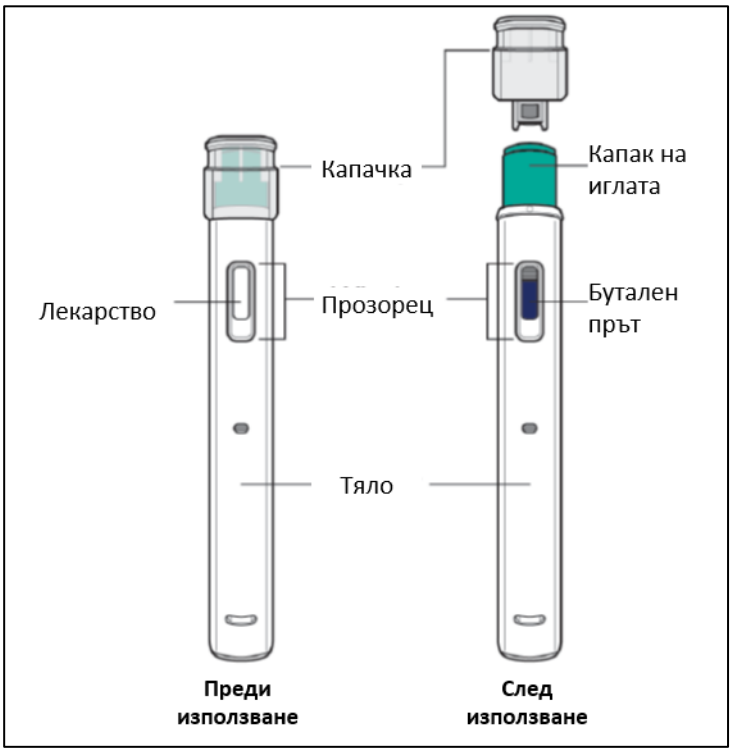
- Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще Ви инструктира за техниката на самоинжектиране.

- **Не** се опитвайте да се самоинжектирате, докато не сте сигурни, че разбирате как да приготвяте и поставяте инжекцията.

- След подходящо обучение инжекцията може да бъде поставена самостоятелно или от друго лице, например член на семейството или приятел.

- Използвайте всяка предварително напълнена писалка само за една инжекция.

Предварително напълнена писалка с Yuflyma



Фигура А

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако:

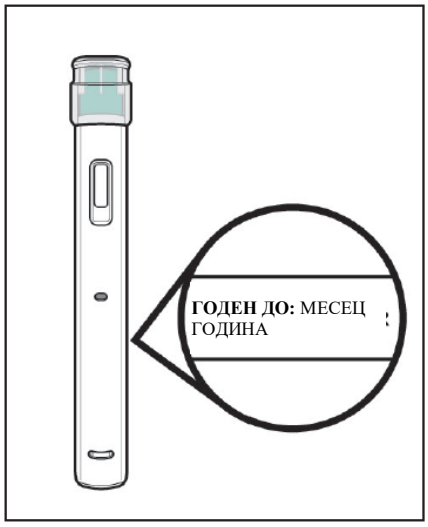
- е напукана или повредена
- срокът на годност е изтекъл.
- е била изпусната върху твърда повърхност.

Не отстранявайте капачката, докато не сте готови да инжектирате. Съхранявайте Yuflyma на място, недостъпно за деца.

1. Съберете консумативите за инжекцията

а. Подгответе чиста, равна повърхност, като маса или плот, в добре осветена зона.
б. Извадете 1 предварително напълнена писалка от картонената опаковка, съхранявана във Вашия хладилник.
в. Уверете се, че разполагате със следните консумативи:
- предварително напълнена писалка
- 1 тампон със спирт

В опаковката не са включени:
- Памучно топче или марля
- лепенка
- Контейнер за изхвърляне на остри предмети

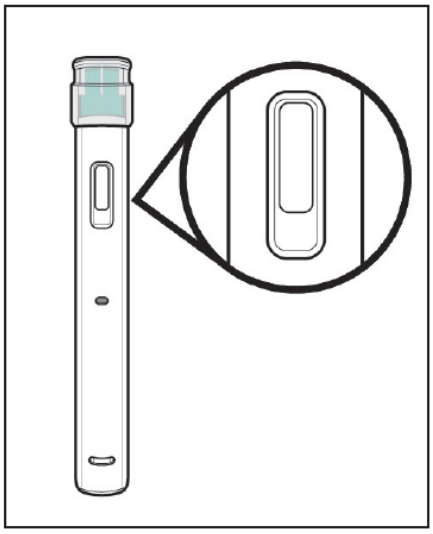


Фигура Б

2. Проверете предварително напълнената писалка

а. Уверете се, че имате правилното лекарство (Yuflyma) и дозировка.
б. Погледнете предварително напълнената писалка и се уверете, че не е напукана или повредена.
в. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената писалка.

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако:
- е напукана или повредена.
- срокът на годност е изтекъл.
- е била изпусната върху твърда повърхност.



Фигура В

3. Проверете лекарството.

а. Погледнете през прозореца и се уверете, че течността е бистра, безцветна до бледо кафява и без частици.

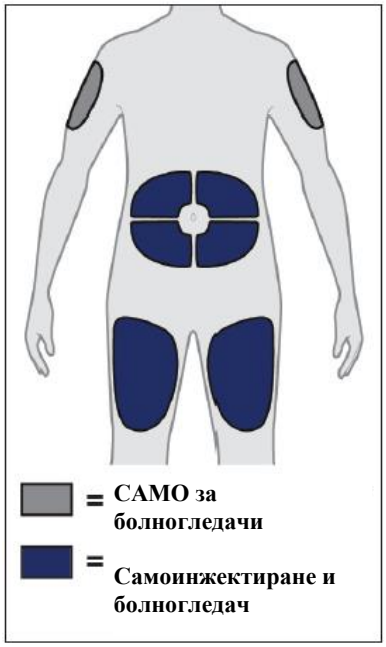
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е потъмняла (жълта или тъмнокафява), мътна или в нея се съдържат частици.
- Може да видите въздушни мехурчета в течността. Това е нормално.

Фигура Г

4. Изчакайте от 15 до 30 минути

а. Оставете предварително напълнената писалка на стайна температура за 15 до 30 минути, за да може да се затопли.

- **Не** затопляйте предварително напълнената писалка с помощта на източници на топлина, като гореща вода или микровълнова фурна.



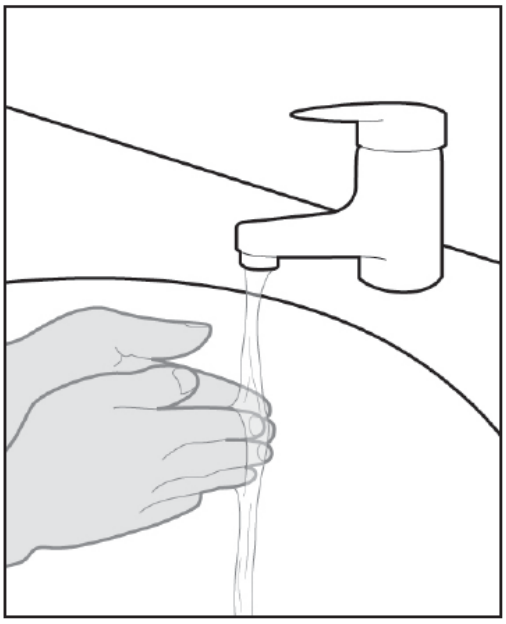
Фигура Д

5. Изберете подходящо място за инжектиране

а. Можете да инжектирате в:
- предната част на бедрата.
- корема, с изключение на 5 см (2 инча) около пъпа на корема (пъпа).
- външната част на горната част на ръката (САМО ако сте болногледач).

- **Не** инжектирайте в кожа, която е на разстояние в рамките на 5 cm (2 инча) от пъпа на корема (пъпа) или е червена, твърда, болезнена, увредена, насинена или с белези.
- Ако имате псориазис, не инжектирайте директно в повдигнати, плътни, червени или люспести кожни петна или лезии по кожата Ви.
- **Не** инжектирайте през дрехите си.

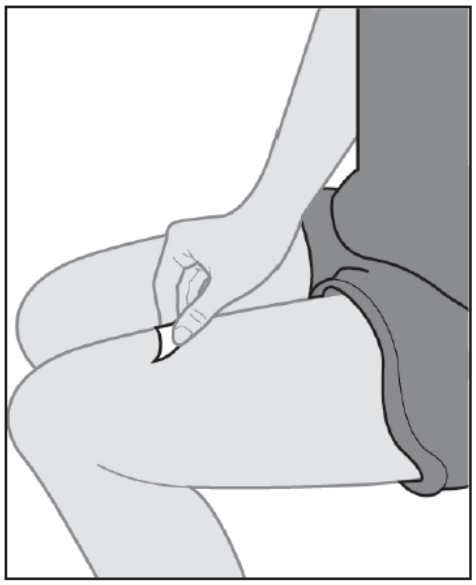
б. Сменяйте мястото на инжектиране всеки път, когато поставяте инжекция. Всяка ново място на инжектиране трябва да бъде най-малко на 3 cm (1,2 инча) от мястото на инжекцията, което сте използвали преди.



Фигура Е

6. Измийте ръцете си

а. Измийте ръцете си със сапун и вода и ги подсушете старателно.



Фигура Ж

7. Почистете мястото на инжектиране

а. Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт с помощта на кръгово движение
б. Оставете кожата да изсъхне преди инжектиране.

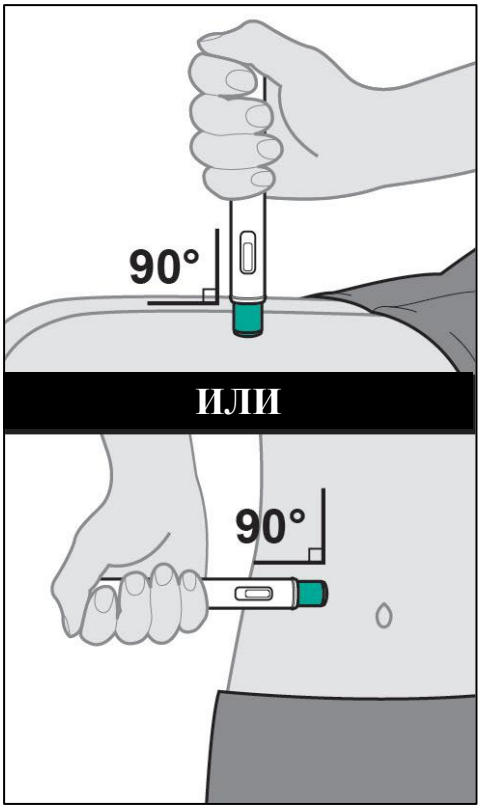
- **Не** духайте и не докосвайте отново мястото на инжектиране, преди да поставите инжекцията.

Фигура З

8. Свалете капачката

а. Дръжте предварително напълнената писалка за тялото на инжектора с капачката отгоре с помощта на една ръка. Внимателно издърпайте капачката право нагоре с другата ръка.

- **Не** отстранявайте капачката, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не** докосвайте иглата или предпазителя на иглата. Ако го направите, това може да доведе до нараняване от убождане с иглата.
- **Не** използвайте повторно предварително напълнената писалка. Изхвърлете капачката незабавно в контейнера за остри предмети.
- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

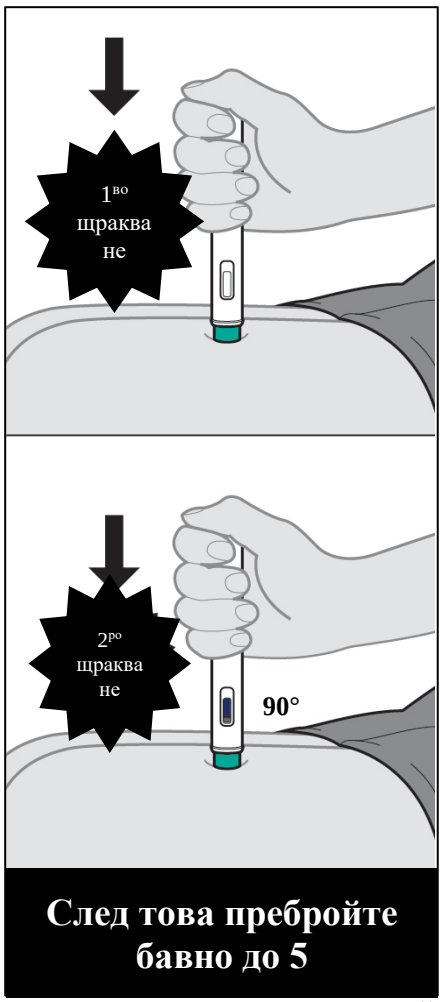


Фигура И

9. Поставете предварително напълнената писалка на мястото на инжектиране .

а. Дръжте предварително напълнената писалка така, че да можете да виждате прозореца.

б. Без да защипвате или разтягате кожата, поставете предварително напълнената писалка над мястото на инжектиране под ъгъл от 90 градуса.



Фигура Й

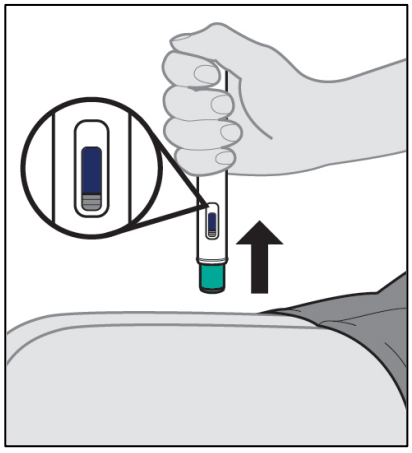
10. Поставете инжекцията

а. Притиснете предварително напълнената писалка **плътно** към кожата.
Когато инжектирането започне, ще чуете 1-вото силно „щракване“ и синьото бутало ще започне да запълва прозореца.

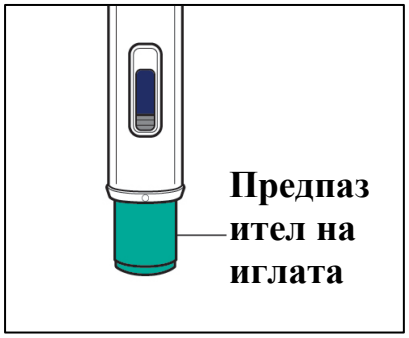
б. Дръжте предварително напълнената писалка плътно към кожата и слушайте за 2-рото силно „щракване.“

в. След като чуете второто силно щракване, продължете да задържате предварително напълнената писалка плътно прилепнала към кожата и пребройте бавно до 5, за да сте сигурни, че сте инжектирали цялата доза.

- **Не** променяйте позицията на предварително напълнената писалка след започване на инжектирането.



Фигура К



Фигура Л

11. Извадете предварително напълнената писалка от мястото на инжектиране и се погрижете за мястото на инжектиране

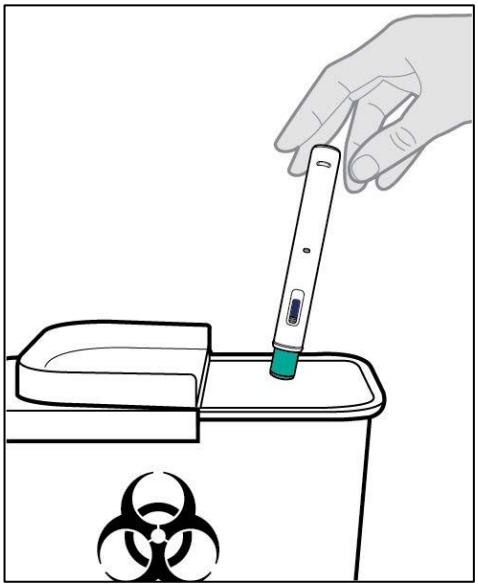
а. Погледнете предварително напълнената писалка и се уверете, че синият прът на буталото със сивата горна част изпълва прозореца напълно.

б. Извадете предварително напълнената писалка от кожата си.

- След като отстраните предварително напълнената писалка от мястото на инжектиране, иглата ще бъде автоматично покрита. **Не** слагайте отново капачката на писалката.
- Ако прозорецът не е станал напълно син или ако лекарството все още се инжектира, това означава, че не сте получили пълна доза. Обадете се незабавно на Вашия доставчик на здравни услуги.

в. Третирайте мястото на инжектиране, като леко притиснете, без да разтривате, топче памук или марля върху мястото и поставете лепенка, ако е необходимо. Може да се появи известно кървене.

- **Не** използвайте повторно предварително напълнената писалка.
- **Не** разтривайте мястото на инжектиране.



Фигура М

12. Изхвърлете предварително напълнената писалка

а. Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка в специален контейнер за остри предмети според инструкциите на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

б. Тампонът със спирт и опаковката могат да бъдат поставени в битовите отпадъци.

- Винаги съхранявайте предварително напълнената спринцовка и специалният контейнер за изхвърляне на остри предмети далече от погледа и досега на деца.

Листовка: информация за пациента

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб (adalimumab)

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

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде **Напомняща карта на пациента**, която съдържа важни данни за безопасност, които трябва да вземете предвид преди да започнете да приемате Yuflyma и по време на Вашето лечение с Yuflyma. Носете тази **Напомняща карта на пациента** с Вас по време на лечението Ви и в продължение на 4 месеца след последната инжекция с Yuflyma.
- 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 Yuflyma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yuflyma
3. Как да използвате Yuflyma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Yuflyma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Yuflyma и за какво се използва

Yuflyma съдържа активното вещество адалимумаб - лекарство, което действа върху имунната (защитната) система на организма Ви.

Yuflyma е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:
- Ревматоиден артрит
- Плакатен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активната съставка в Yuflyma, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфична цел в тялото.

Целта на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNFα), който участва в имунната (защитната) система и присъства в повишени нива при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Чрез свързване към TNFα, Yuflyma намалява процеса на възпаление при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Yuflyma 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 повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Yuflyma може да се използва и за лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Yuflyma 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 Yuflyma трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е заболяване на кожата, което причинява червени, лющещи се, твърди участъци по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може също да засегне ноктите, което ги кара да се чупят, да се удебеляват и да се отделят от нокътното легло, което може да бъде болезнено.

Yuflyma се използва за лечение на умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверса) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват болезнени възли (бучки) и абсцеси (цареи), от които може да изтича гной. Той най-често засяга конкретни области на кожата, като например под гърдите, под мишниците, вътрешната страна на бедрата, слабините и хълбоците. В засегнатите зони може да се образуват белези.

Yuflyma 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.

Yuflyma може да намали броя на възлите и абсцесите, причинени от заболяването, и болката, която често се свързва със заболяването. Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателния тракт. Yuflyma се използва за лечение на
- умерена до тежка болест на Крон при възрастни и
- умерена до тежка болест на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Yuflyma 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 повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Yuflyma се използва за лечение на
- възрастни с неинфекциозен увеит с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца с хроничен неинфекциозен увеит от 2-годишна възраст с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на плаващи частици в окото (черни точки или тънки линии, които преминават през зрителното поле). Yuflyma действа чрез намаляване на това възпаление.

Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yuflyma

Не използвайте Yuflyma:

- Ако сте алергични към адалимумаб или някоя от останалите 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 приемете Yuflyma.

Алергични реакции

- Ако получите алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, хрипове, замаяност, подуване или обрив, не инжектирайте повече Yuflyma 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 Yuflyma. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- Може да получите инфекции по-лесно, докато получавате лечение с Yuflyma. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите дробове. Тези инфекции могат 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 кажете на Вашия лекар, ако се появят симптоми като висока температура, рани, чувство на умора или дентални проблеми. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате Yuflyma за известно време.

- Кажете на Вашия лекар, ако живеете или пътувате в региони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.

- Кажете на Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които се връщат, или други състояния, които увеличават риска от инфекции.

- Ако сте на възраст над 65 години, може да има по-голяма вероятност да получите инфекции, докато приемате Yuflyma. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание на признаците на инфекция, докато се лекувате с Yuflyma. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако се появят симптоми на инфекции, като висока температура, рани, чувство на умора или дентални проблеми.

<u>Туберкулоза</u>

- Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Yuflyma.
    - Тъй като са докладвани случаи на туберкулоза при пациенти, лекувани с Yuflyma, Вашият лекар ще Ви прегледа за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започне лечението с Yuflyma. 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.**
    - Туберкулозата може да се развие по време на лечението, дори ако сте получили лечение за предотвратяване на туберкулоза.
    - Ако симптомите на туберкулоза (например кашлица, която не изчезва, загуба на тегло, липса на енергия, лека треска) или всяка друга инфекция се появяват по време на или след терапията, незабавно уведомете Вашия лекар.

<u>Хепатит В</u>

- 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 HBV. При хора, които носят HBV, Yuflyma 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.

Хирургична или дентална процедура

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, уведомете Вашия лекар, че приемате Yuflyma. Вашият лекар може да препоръча временно прекратяване на Yuflyma .

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате или да продължите да получавате Yuflyma. 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 Yuflyma
  - Консултирайте се с Вашия лекар, преди да получите каквато и да било ваксина.
  - Препоръчва се на децата, ако е възможно, да бъдат направени всички планирани ваксинации за тяхната възраст, преди да започнат лечение с Yuflyma.
  - Ако сте получили Yuflyma, докато сте била бременна, Вашето бебе може да е в по-висок риск от получаване на такава инфекция в продължение на приблизително пет месеца след последната доза на Yuflyma, която сте получили по време на бременността. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за употребата на Yuflyma 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 Yuflyma, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно наблюдавано от Вашия лекар. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. задух или подуване на стъпалата), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате Yuflyma.

Повишена температура, синини, кървене или бледност

- При някои пациенти организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които се борят с инфекциите или Ви помагат да спре кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако получите висока температура, която не изчезва, ако се появят леки синини или кървите много лесно или изглеждате много бледи, незабавно се обадете на Вашия лекар.

Рак

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни пациенти, приемащи Yuflyma 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 Yuflyma, 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 Yuflyma. Някои от тези пациенти са лекувани също с азатиоприн или 6-

меркаптопурин.
- Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин с Yuflyma.
- Наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи Yuflyma.
- Ако по време на или след терапията се появят нови кожни лезии или ако съществуващите лезии променят външния си вид, уведомете Вашия лекар.

- Има случаи на рак, различен от лимфом, при пациенти с определен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер. Ако имате 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 Yuflyma 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 Yuflyma.

Други лекарства и Yuflyma

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Не трябва да приемате Yuflyma с лекарства, съдържащи следните активни вещества поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Yuflyma може да се взема заедно с:
- метотрексат
- определени модифициращи заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи лекарства, 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 й поне 5 месеца след последното лечение с Yuflyma.
- Ако сте бременна, ако мислите, че може да сте бременна или планирате да забременеете, потърсете съвет от Вашия лекар преди приемането на това лекарство.
- Yuflyma трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.
- Според проучване за бременността, няма по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Yuflyma по време на бременност в сравнение с майки със същото заболяване, които не са получавали Yuflyma.
- Yuflyma може да се използва по време на кърмене.
- Ако получавате Yuflyma по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск

от развитие на инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за употребата на Yuflyma 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

Yuflyma може да има малък ефект върху способността Ви да шофирате, да карате колело или да работите с машини. След прием на Yuflyma може да се появят световъртеж и нарушения на зрението.

Yuflyma съдържа натрий

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

3. Как да използвате Yuflyma

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 Yuflyma за всяка от одобрените показания са показани в следната таблица. Вашият лекар може да предпише Yuflyma с друго количество на активното вещество, ако Вашето дете има нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит		
без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит, метотрексатът продължава, докато се прилага Yuflyma. Ако Вашият лекар реши, че метотрексатът е неподходящ, Yuflyma може да се прилага самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не получавате метотрексат с Вашата терапия с Yuflyma, Вашият лекар може да реши да Ви дава Yuflyma 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Плакатен псориазис		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза от 80 mg (Една инжекция от 80 mg), 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	**Колко и колко често да приемате?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза 160 mg (Две инжекции от 80 mg или една инжекция от 80 mg на ден за два последователни дни), последвано от доза от 80 mg (Една инжекция от 80 mg) две седмици по-късно. След още две седмици, продължете с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както е предписано от Вашия лекар.	Препоръчително е ежедневно измиване с антисептично средство на засегнатите области.
Юноши от 12 до 17 годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Първа доза от 80 mg (Една инжекция от 80 mg), последвани от 40 mg през седмица, като се започне една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Yuflyma 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчва се ежедневно да използвате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да приемате?**	**Забележки**
Деца и юноши от 6 годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първа доза от 80 mg (Една инжекция от 80 mg), последвани от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят може да предпише първа доза от 160 mg (Две инжекции от 80 mg или една инжекция от 80 mg на ден за два последователни дни), последвана от 80 mg (Една инжекция от 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	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална	Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

	доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се взема?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза 160 mg (Две инжекции от 80 mg или една инжекция от 80 mg на ден за два последователни дни), последвани от 80 mg (Една инжекция от 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 (един инжекция по 80 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 Yuflyma 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 от 80 mg в един ден или една инжекции по 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (една инжекции по 80 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате Yuflyma във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се взема?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза от 80 mg (Една инжекция от 80 mg), последвани от 40 mg през седмица, което започва една седмица след първата доза.	Кортикостероидите или други лекарства, които влияят върху имунната система, могат да бъдат продължени, докато се прилага Yuflyma. Yuflyma може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза от 40 mg, която ще се приложи една седмица преди началото на обичайната доза от 20 mg

		през седмица. Препоръчва се Yuflyma да се използва в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло най-малко 30 kg	40 mg през седмица	Вашият лекар може да Ви предпише начална доза от 80 mg, която ще се приложи една седмица преди началото на обичайната доза от 40 mg през седмица. Препоръчва се Yuflyma да се използва в комбинация с метотрексат.

Начин на прилагане и път на въвеждане

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

Подробни указания за това как да инжектирате Yuflyma са дадени в раздел 7 „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Yuflyma

Ако случайно инжектирате Yuflyma 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 Yuflyma

Ако забравите да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Yuflyma 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 Yuflyma

Решението да спрете да използвате Yuflyma трябва да се обсъди с Вашия лекар. Вашите симптоми могат да се върнат, ако спрете да използвате Yuflyma.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Някои обаче може да са сериозни и да изискват лечение. нежелани реакции могат да възникнат най-малко до 4 месеца след последната инжекция с Yuflyma.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някое от следните

- тежък обрив, уртикария или други признаци за алергична реакция
- подуване на лицето, дланите, стъпалата
- затруднено дишане, преглъщане
- задух при физическа активност или при лягане или подуване на краката

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някои от следните

- признаци на инфекция като висока температура, гадене, рани, дентални проблеми, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашляне
- изтръпване
- мравучкане
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена рана, която не заздравява
- признаци и симптоми, предполагащи нарушения на кръвта, като упорита висока температура, кръвонасядане, кървене, бледност

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на изброените по-долу нежелани реакции , които са наблюдавани при Yuflyma.

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 настинка, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- болка в корема
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително зъбни инфекции и херпеси)
- инфекции на половата ситема
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- инфекции на ставите
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- дехидратация
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- проблеми със съня
- нарушения в усещанията, като мравучкане, боцкане или изтръпване
- мигрена
- притискане на коренче на нерв (включително болка в долната част на гърба и болка в крака)
- смущения в зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепача и подуване на очите
- чувство на замаяност или световъртеж (вертиго)
- усещане за ускорено биене на сърцето
- високо кръвно налягане

- зачервяване
- хематом (събиране на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- стомашно-чревно кървене
- диспепсия (лошо храносмилане, подуване на корема, киселини)
- рефлукс
- „sicca“ синдром (включително сухота в очите и сухота в устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- синини
- възпаление на кожата (напр. екзема)
- счупване на ноктите на ръцете и краката
- повишено изпотяване
- косопад
- нова поява или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- проблеми с бъбреците
- болка в гърдите
- оток (подуване)
- повишена температура
- намаляване на тромбоцитите в кръвта, което увеличава риска от кървене или кръвонасядане
- нарушено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (които включват туберкулоза и други инфекции, които се появяват, когато устойчивостта към заболяване е намалена)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- очни инфекции
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, който засяга лимфната система
- меланом
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често се проявяват като саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (нарушение на нервите)
- инсулт
- загуба на слуха, шум в ушите
- усещане за нередовно биене на сърцето, напр. пропуснати удари
- сърдечни проблеми, които могат да причинят задух или подуване на глезените
- инфаркт
- издуване на стената на голяма артерия, възпаление и сисирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробна емболия (запушване на артерия в белия дроб)
- плеврален излив (необичайно събиране на течност в плевралното пространство)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднение при преглъщане

- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- омазнен черния дроб
- нощно изпотяване
- белег
- необичайно разрушаване на мускулите
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органни системи)
- прекъсвания на съня
- импотентност
- възпаления

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

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежка алергична реакция с шок
- множествена склероза
- нарушения на нерви (като възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да причини мускулна слабост, необичайни усещания, мравучкане в ръцете и горната част на тялото)
- сърцето спира да изпомпва кръвта
- белодробна фиброза (заболяване на белия дроб)
- перфорация на червата (пробив на червата)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносните съдове в кожата)
- Синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, висока температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето (подуване на лицето), свързан с алергични реакции
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локализиран оток по кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядък рак на кръвта, който често е фатален)
- 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 проявява като лилави лезии по кожата.
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (наблюдавано като кожен обрив, придружаващ мускулна слабост)
- Наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани реакции, наблюдавани при Yuflyma, 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)

- понижен брой на белите кръвни клетки в кръвта
- понижен брой на червените кръвни клетки в кръвта

- повишени липиди в кръвта
- повишени чернодробни ензими

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- повишен брой на белите кръвни клетки в кръвта
- понижен брой тромбоцити в кръвта
- повишена пикочна киселина в кръвта
- променени нива на натрий в кръвта
- ниски нива на калций в кръвта
- ниски нива на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактатдехидрогеназата в кръвта
- автоантитела, налични в кръвта
- ниско ниво на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишен билирубин (кръвно изследване на черния дроб)

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Yuflyma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/картонената опаковка след „EXP“/“Годен до:“.

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

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка с предпазител на иглата в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), една предварително напълнена спринцовка Yuflyma с предпазител на иглата може да се съхранява на стайна температура (до 25°C) за максимален период от 31 дни – не забравяйте да я предпазите от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 31 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 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 Yuflyma

Активното вещество е адалимумаб.
Други съставки са оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, глицин полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Yuflyma с предпазител на иглата и съдържание на опаковката

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата се доставя като стерилен разтвор на 80 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтвор.

Предварително напълнената спринцовка Yuflyma е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб. Опаковката с 1 предварително напълнена спринцовка се доставя с 2 тампона с алкохол (1 резервен).

Предварително напълнената спринцовка Yuflyma е стъклена спринцовка с предпазител на иглата, съдържаща разтвор на адалимумаб. Опаковката с 1 предварително напълнената спринцовка с предпазител на иглата се доставя с 2 тампона с алкохол (1 резервен).

Yuflyma може да се предлага като предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

Производител

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Ирландия

Nuvisan GmbH
Wegenerstrasse 13
89231 Neu-Ulm
Германия

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot

Франция

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Германия

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Испания

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

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

- Следните инструкции обясняват как да си поставяте подкожна инжекция Yuflyma, като използвате предварително напълнената спринцовка. Първо прочетете указанията внимателно и след това ги следвайте последователно.

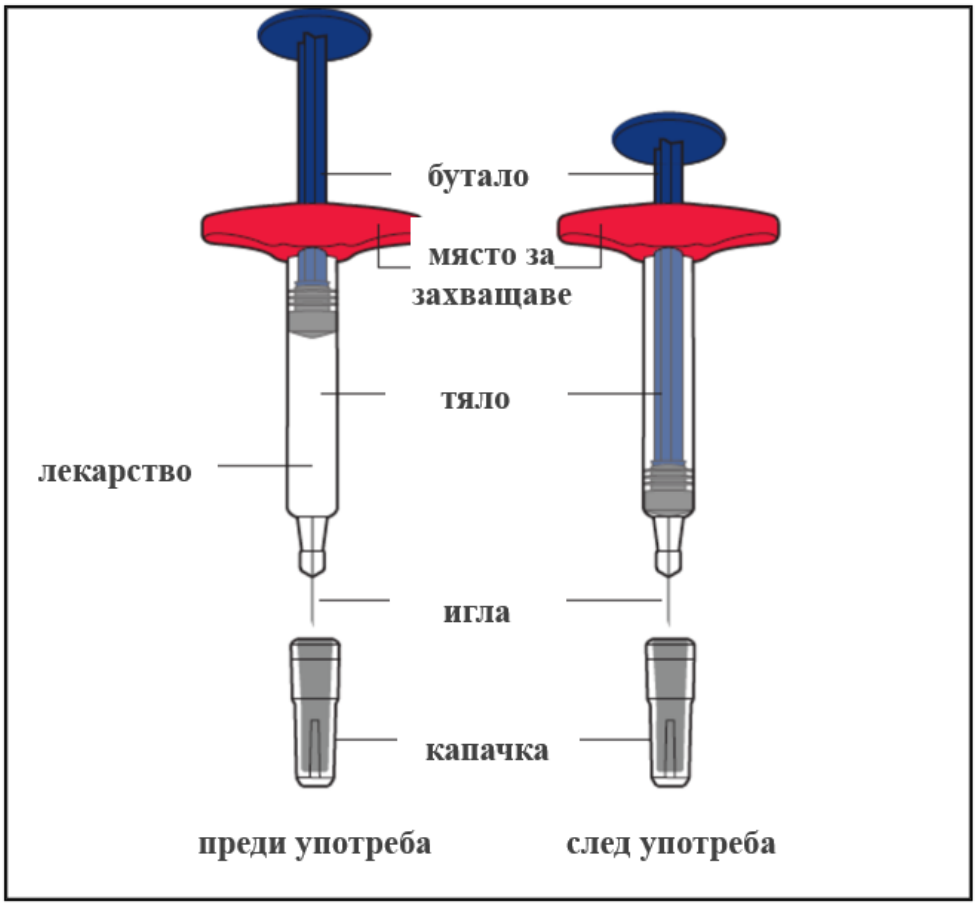
- Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще Ви инструктира за техниката на самоинжектиране.

- Не се опитвайте да се самоинжектирате, докато не сте сигурни, че разбирате как да приготвяте и поставяте инжекцията.

- След подходящо обучение инжекцията може да бъде приложена самостоятелно или от друго лице, например член на семейството или приятел.

- Използвайте всяка предварително напълнена спринцовка само за една инжекция.

Предварително напълнена спринцовка Yuflyma



Фигура А

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:

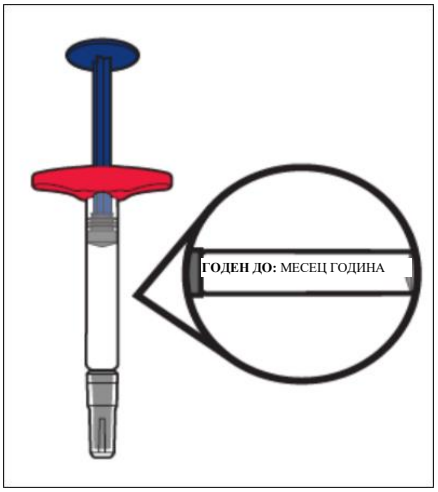
- тя е напукана или повредена.
- срокът на годност е изтекъл.
- е била изпусната върху твърда повърхност.

Не отстранявайте капачката на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Да се съхранява Yuflyma на място, недостъпно за деца.

1. Съберете консумативите за инжекцията

а. Подгответе чиста, равна повърхност, като маса или плот, в добре осветена зона.
б. Извадете 1 предварително напълнена спринцовка от картонената опаковка, съхранявана във Вашия хладилник.
• Дръжте тялото на предварително напълнената спринцовка, когато я изваждате от картонената опаковка. **Не** докосвайте буталото.
в. Уверете се, че разполагате със следните консумативи:
- Предварително напълнена спринцовка
- Напоен със спирт тампон

В опаковката не са включени:
- Памучно топче или марля
- лепенка
- Контейнер за изхвърляне на остри предмети



Фигура Б

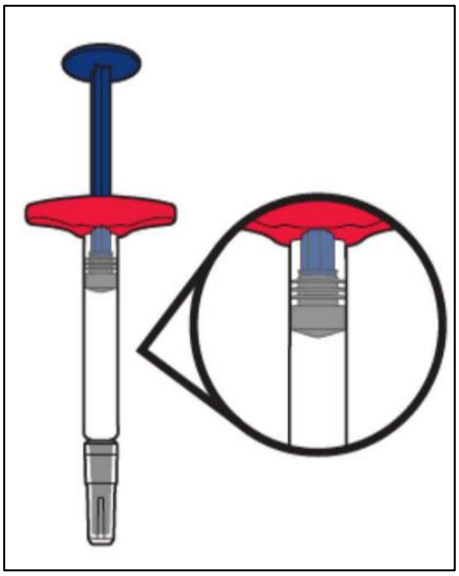
2. Огледайте предварително напълнената спринцовка

а. Уверете се, че имате правилното лекарство (Yuflyma) и дозировка.

б. Погледнете предварително напълнената спринцовка и се уверете, че не е напукана или повредена.

в. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:
- е напукана или повредена.
- срокът на годност е изтекъл.
- е била изпусната върху твърда повърхност.

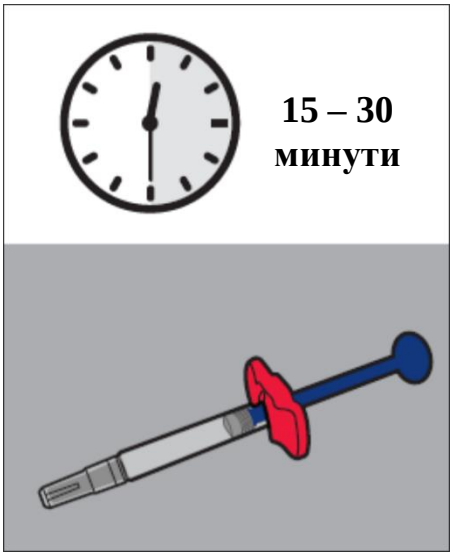


Фигура В

3. Проверете лекарството

а. Прегледайте лекарството и се уверете, че течността е бистра, безцветна до бледокафява и без частици.

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е потъмняла (жълта или тъмнокафява), мътна или се съдържат частици в нея.
- Може да видите въздушни мехурчета в течността. Това е нормално.

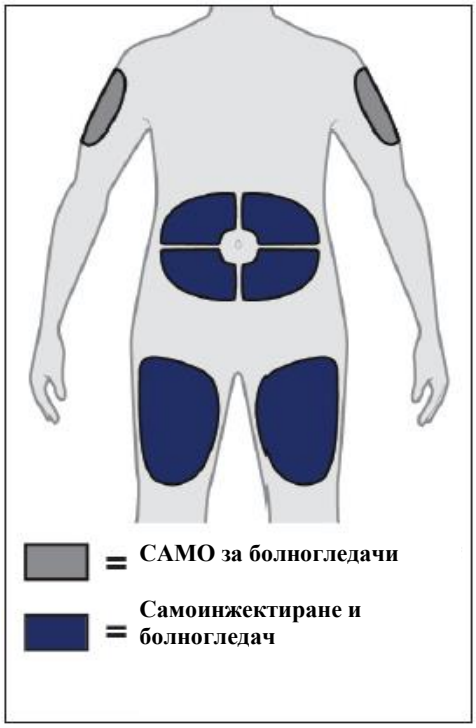


Фигура Г

4. Изчакайте от 15 до 30 минути

а. Оставете предварително напълнената спринцовка на стайна температура за 15 до 30 минути, за да може да се затопли.

- **Не** затопляйте предварително напълнената спринцовка с помощта на източници на топлина като гореща вода или микровълнова фурна.



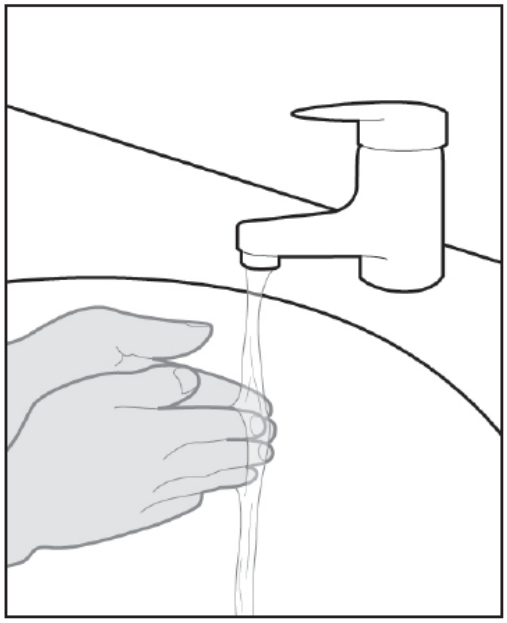
Фигура Д

5. Изберете подходящо място за инжектиране

а. Можете да инжектирате в:
- предната част на бедрата.
- корема, с изключение на 5 см (2 инча) около пъпа.
- външната страна на горната част на ръката (САМО ако сте болногледач).

- **Не** инжектирайте в кожа, по-близо от 5 cm (2 инча) от пъпа, или е червена, твърда, болезнена, увредена, насинена или с белези.
- Ако имате псориазис, **не** инжектирайте директно в никой надигнат участък, дебели, зачервени или люспести кожни петна или лезии по кожата Ви.
- **Не** инжектирайте през дрехите си.

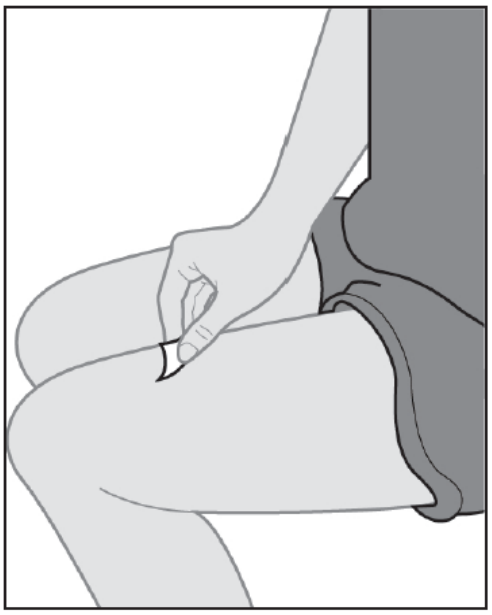
б. Сменяйте мястото на инжектиране всеки път, когато поставяте инжекция. Всяко ново място на инжектиране трябва да бъде на разстояние най-малко 3 cm (1,2 инча) от мястото на инжектиране, което сте използвали преди.



Фигура Е

6. Измийте ръцете си

а. Измийте ръцете си със сапун и вода и ги подсушете старателно.

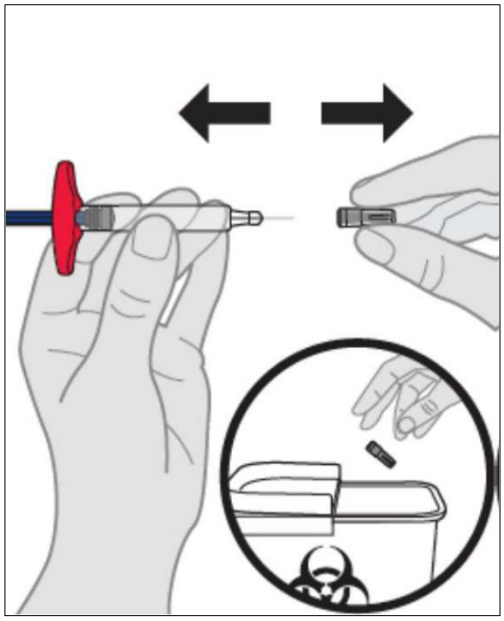


Фигура Ж

7. Почистете мястото на инжектиране

а. Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт с помощта на кръгови движения.
б. Оставете кожата да изсъхне преди инжектиране.

• **Не** духайте и не докосвайте отново мястото на инжектиране, преди да поставите инжекцията.

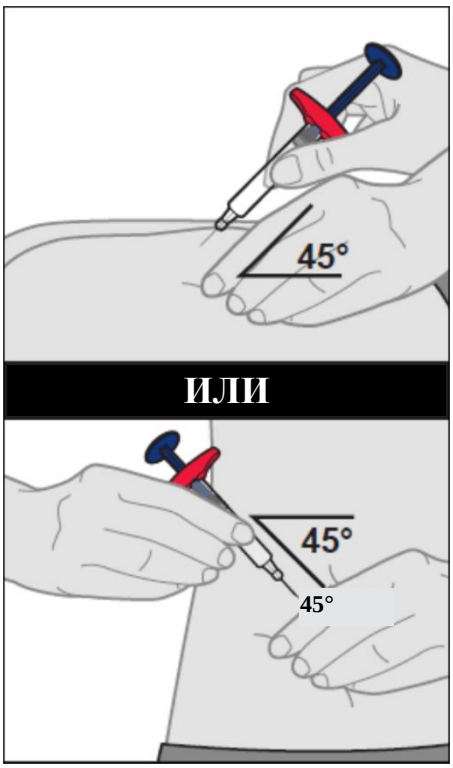


Фигура З

8. Свалете капачката

а. Свалете капачката, като държите тялото на предварително напълнената спринцовка с едната ръка. Внимателно издърпайте капачката, без да я огъвате, с другата ръка.

- **Не** отстранявайте капачката, докато не сте готови да инжектирате
- **Не** докосвайте иглата. В противен случай това може да доведе до нараняване от убождане с иглата.
- **Не** поставяйте отново капачката на предварително напълнената спринцовка. Изхвърлете незабавно капачката в контейнера за остри предмети.
- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

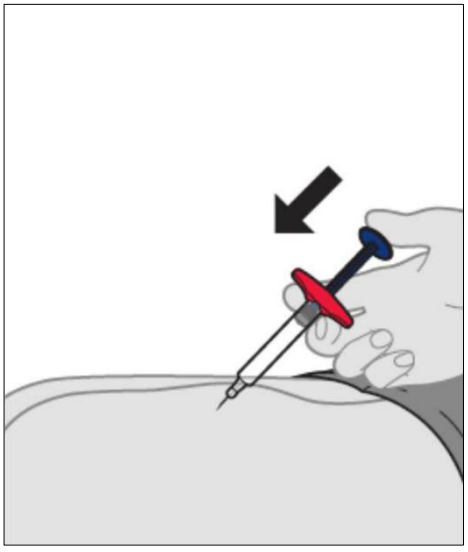


Фигура И

9. Въведете иглата на предварително напълнената спринцовка в мястото на инжектиране

а. Внимателно захванете гънка от кожата на мястото на инжектиране с една ръка.

б. Като държите тялото на предварително напълнената спринцовка, поставете иглата изцяло в гънката на кожата под ъгъл от 45 градуса с помощта на бързо движение, подобно на хвърляне на стреличка.

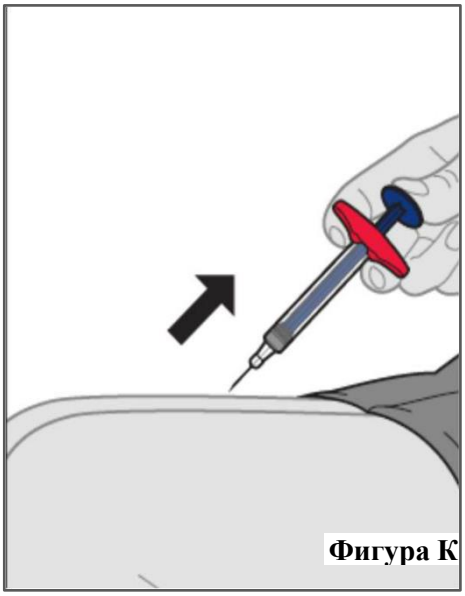


Фигура Й

10. Поставете инжекцията

а. След като иглата е вкарана, пуснете захванатата кожа.
б. Бавно натиснете буталото докрай надолу, докато цялата течност се инжектира и спринцовката се изпразни.

• **Не** променяйте положението на предварително напълнената спринцовка след започване на инжектирането.



Фигура К

11. Отстранете предварително напълнената спринцовка и се погрижете за мястото на инжектиране

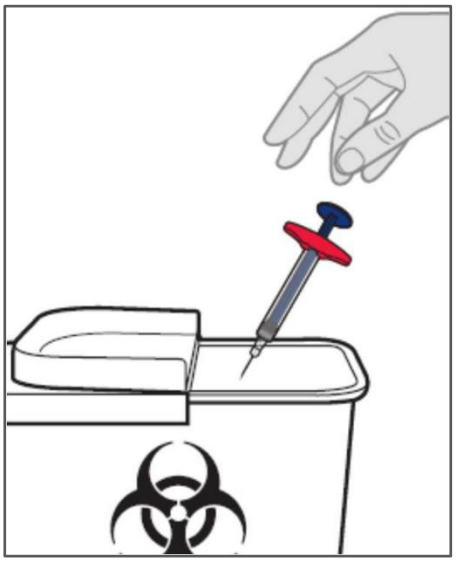
а. След като предварително напълнената спринцовка се изпразни я отстранете от кожата си под същия ъгъл, под който е поставена.

б. Третирайте мястото на инжектиране, като леко притиснете, без да разтривате, „парче памук или марля върху мястото и ако е необходимо, поставете лепенка. Понякога може да се появи кървене.

• **Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.

• **Не** докосвайте и не поставяйте отново капачката на иглата.

• Не разтривайте мястото на инжектиране.



Фигура Л

12. Изхвърлете предварително напълнената спринцовка

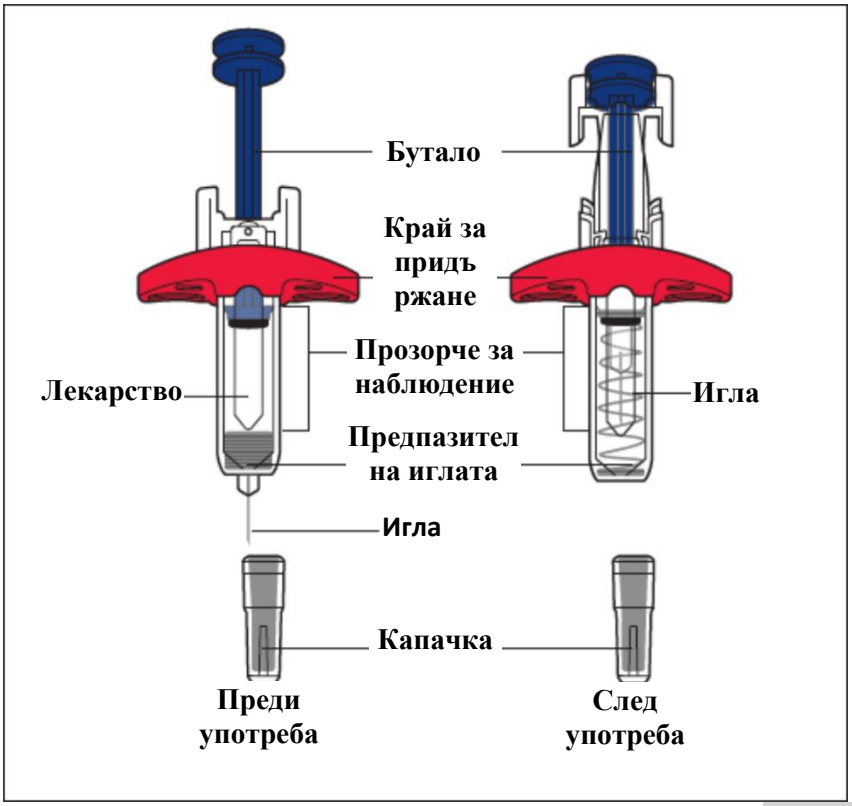
• **Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.

а. Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в специален контейнер за изхвърляне на остри предмети, както е указано от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

б. Тампонът със спирт и опаковката могат да бъдат поставени в битовите отпадъци.

• Винаги съхранявайте предварително напълнената спринцовка и специалният контейнер за остри предмети на място, недостъпно за деца.

Предварително напълнена спринцовка Yuflyma с предпазител на иглата



Фигура А

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:

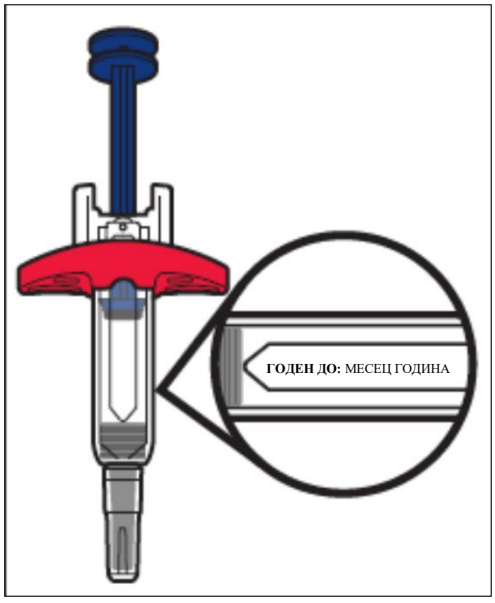
- е напукана или повредена.
- срокът на годност е изтекъл.
- е била изпусната върху твърда повърхност.

Не отстранявайте капачката на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Да се съхранява Yuflyma на място, недостъпно за деца.

1. Съберете консумативите за инжекцията

а. Подгответе чиста, равна повърхност, като маса или плот, в добре осветена зона.
б. Извадете 1 предварително напълнена спринцовка от картонената опаковка, съхранявана във Вашия хладилник.
• Дръжте тялото на предварително напълнената спринцовка, когато го изваждате от картонената опаковка. **Не** докосвайте буталото.
в. Уверете се, че разполагате със следните консумативи:
- Предварително напълнена спринцовка
- Напоен със спирт тампон

В опаковката не са включени:
- Памучно топче или марля
- лепенка
- Контейнер за изхвърляне на остри предмети

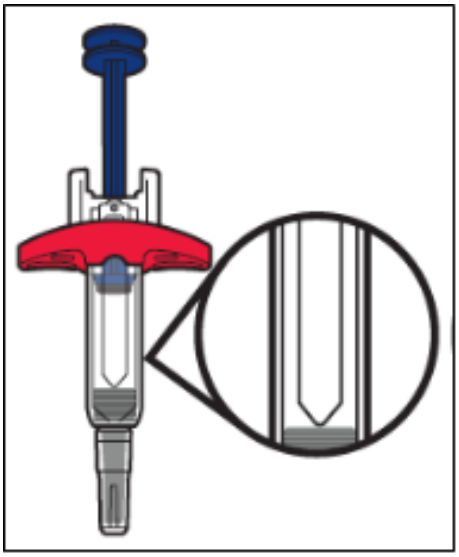


Фигура Б

2. Проверете предварително напълнената система

а. Уверете се, че имате правилното лекарство (Yuflyma) и дозировка.
б. Погледнете предварително напълнената спринцовка и се уверете, че не е напукана или повредена.
в. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:
- е напукана или повредена.
- срокът на годност е изтекъл.
- е била изпусната върху твърда повърхност.



Фигура В

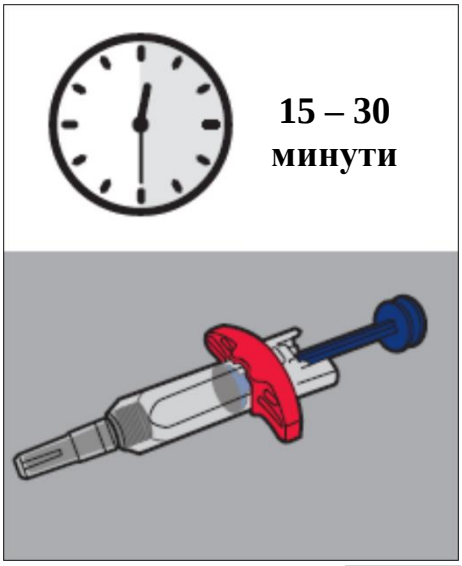
3. Проверете лекарството

а. Прегледайте лекарството и уверете, че течността е бистра, безцветна до бледо кафява и без частици.

.

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е потъмняла (жълта или тъмнокафява), мътна или се съдържат частици в нея.

- Може да видите въздушни мехурчета в течността. Това е нормално.

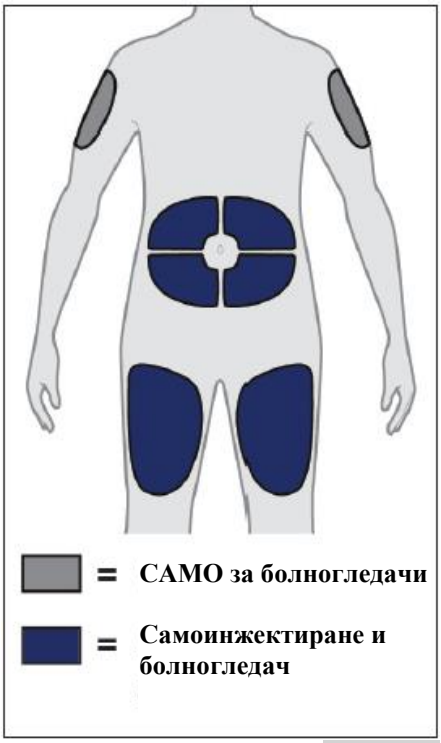


Фигура Г

4. Изчакайте от 15 до 30 минути

а. Оставете предварително напълнената спринцовка на стайна температура за 15 до 30 минути, за да може да се затопли.

- **Не** затопляйте предварително напълнената спринцовка с помощта на източници на топлина като гореща вода или микровълнова фурна.



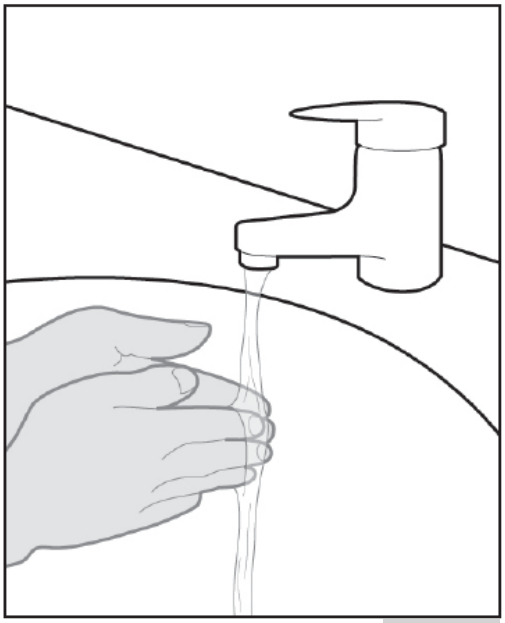
Фигура Д

5. Изберете подходящо място за инжектиране

а. Можете да инжектирате в:
- предната част на бедрата.
- корема, с изключение на 5 см (2 инча) около пъпа.
- външната страна на горната част на ръката (САМО ако сте болногледач).

- **Не** инжектирайте в кожа, по-близо от 5 cm (2 инча) от коремния пъп (пъпа) или е червена, твърда, болезнена, увредена, насинена или с белези.
- Ако имате псориазис, не инжектирайте директно в надигнати, плътни, червени, подути, удебелени, зачервени или люспести кожни петна или лезии по Вашата кожа.
- **Не** инжектирайте през дрехите си.

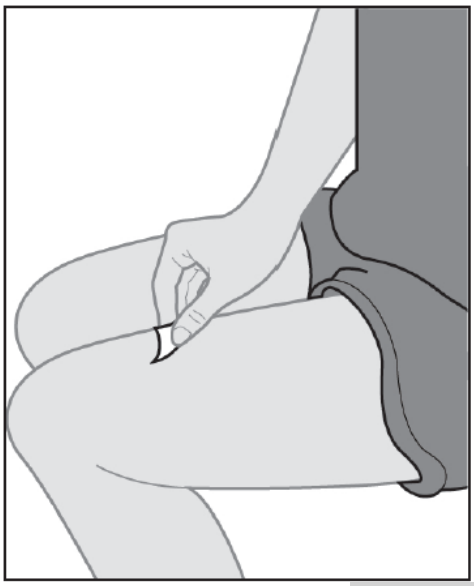
б. Сменяйте мястото на инжектиране всеки път, когато поставяте инжекция.
Всяко ново място на инжектиране трябва да бъде на разстояние най-малко 3 cm (1,2 инча) от мястото на инжектиране, което сте използвали преди.



Фигура Е

6. Измийте ръцете си

а. Измийте ръцете си с вода и сапун и ги подсушете старателно.

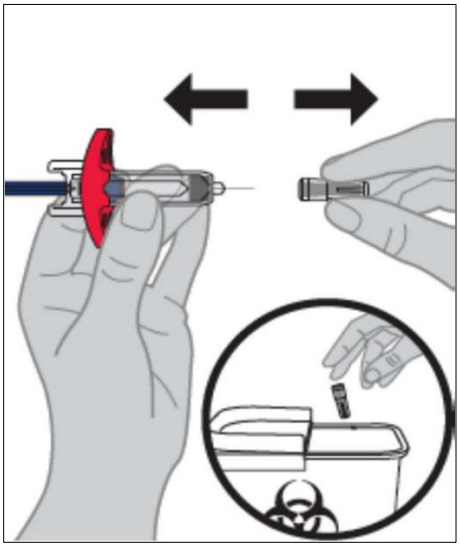


Фигура Ж

7. Почистете мястото на инжектиране

а. Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт с помощта на кръговои движения.
б. Оставете кожата да изсъхне преди инжектиране.

• **Не** духайте и не докосвайте отново мястото на инжектиране, преди да поставите инжекцията.

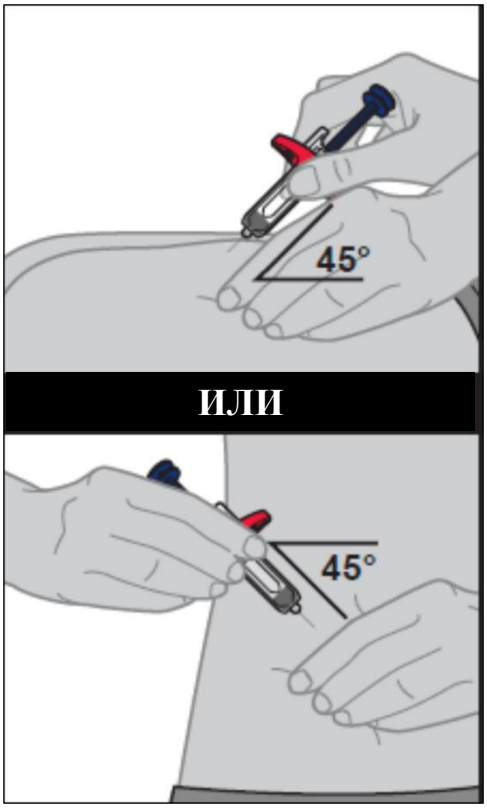


Фигура З

8. Свалете капачката

а. Свалете капачката, като държите тялото на предварително тялото на предварително напълнената спринцовка с едната ръка. Внимателно издърпайте капачката, без да я огъвате, с другата ръка.

- **Не** отстранявайте капачката, докато не сте готови да инжектирате
- **Не** докосвайте иглата. В противен случай това може да доведе до нараняване от убождането с иглата.
- **Не** поставяйте отново капачката на предварително напълнената спринцовка. Изхвърлете незабавно капачката в контейнера за остри предмети.
- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

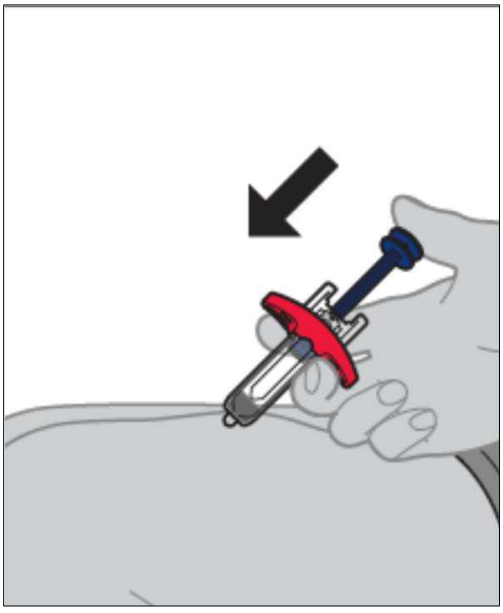


Фигура И

9. Въведете иглата на предварително напълнената спринцовка в мястото на инжектиране

а. Внимателно захванете гънка от кожата на мястото на инжектиране с една ръка.

б. Като държите тялото на предварително напълнената спринцовка, поставете иглата изцяло в кожната гънка под ъгъл от 45 градуса, с помощта на бързо движение като при „хвърляне на стрелички“.



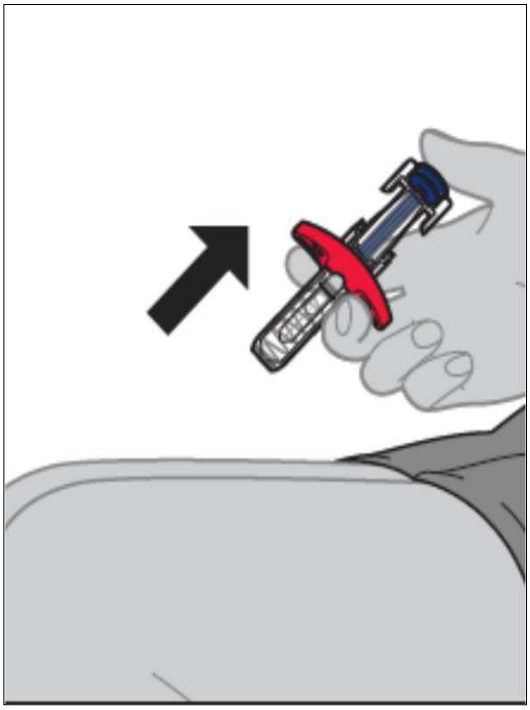
Фигура Й

10. Поставете инжекцията

а. След като иглата е вкарана, отпуснете захванатата кожа.

б. Бавно натиснете буталото докрай надолу, докато цялата течност бъде инжектирана и спринцовката се изпразни.

• **Не** променяйте положението на предварително напълнената спринцовка след започване на инжектирането.



Фигура К

11. Отстранете предварително напълнената спринцовка от мястото на инжектиране и се **погрижете за мястото на инжектиране**

а. След като предварително напълнената спринцовка се изпразни, я отстранете бавно повдигнете палеца си от буталото, докато иглата е напълно покрита от предпазителя на иглата.

б. Третирайте мястото на инжектиране, като леко притиснете, без да разтривате, топче памук или марля върху мястото и нанесете лепенка, ако е необходимо. Може да има известно кървене.

• **Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.

•**Не** разтривайте мястото на инжектиране.

Фигура Л

12. Изхвърлете предварително напълнената спринцовка

а. Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в специален контейнер за изхвърляне на остри предмети според инструкциите на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

б. напоеният със спирт тампон и опаковката могат да бъдат поставени в битовите отпадъци.

• Винаги съхранявайте предварително напълнената спринцовка и специалният контейнер за остри предмети на място, недостъпно за деца

Листовка: информация за пациента

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб (adalimumab)

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

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде Напомняща карта на пациента, която съдържа важни данни за безопасност, които трябва да вземете предвид преди да започнете да приемате Yuflyma и по време на Вашето лечение с Yuflyma. Носете тази Напомняща карта на пациента с Вас по време на лечението Ви и в продължение на 4 месеца след последната инжекция с Yuflyma.
- 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 всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Yuflyma и за какво се използва

Yuflyma съдържа активното вещество адалимумаб - лекарство, което действа върху имунната (защитната) система на организма Ви.

Yuflyma е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:
- Ревматоиден артрит
- Плакатен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активната съставка в Yuflyma, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфична цел в тялото.

Целта на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNFα), който участва в имунната (защитната) система и присъства в повишени нива при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Чрез свързване към TNFα, Yuflyma намалява процеса на възпаление при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Yuflyma се използва за лечение на умерен до тежък ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат предписанидруги модифициращи заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Yuflyma може да се използва и за лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Yuflyma 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 Yuflyma трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е заболяване на кожата, което причинява червени, лющещи се, твърди участъци по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може също да засегне ноктите, което ги кара да се чупят, да се сгъстят и да се отделят от нокътното легло, което може да бъде болезнено.

Yuflyma се използва за лечение на умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверса) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват болезнени възли (бучки) и абсцеси (цирей), от които може да изтича гной. Той най-често засяга конкретни области на кожата, като например под гърдите, под мишниците, вътрешната страна на бедрата, слабините и хълбоците. В засегнатите зони може да се образуват белези.

Yuflyma 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.

Yuflyma може да намали броя на възлите и абсцесите, причинени от заболяването, и болката, която често се свързва със заболяването. Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателния тракт. Yuflyma се използва за лечение на
- умерена до тежка болест на Крон при възрастни и
- умерена до тежка болест на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Yuflyma 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 повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Yuflyma се използва за лечение на
- възрастни с неинфекциозен увеит с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца с хроничен неинфекциозен увеит от 2-годишна възраст с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на плаващи частици в окото (черни точки или тънки линии, които преминават през зрителното поле). Yuflyma действа чрез намаляване на това възпаление.

Може първо да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлиявате достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписан Yuflyma.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Yuflyma

Не използвайте Yuflyma:

- Ако сте алергични към адалимумаб или някоя от останалите 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 приемете Yuflyma.

<u>Алергични реакции</u>

- Ако получите алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, хрипове, замаяност, подуване или обрив, не инжектирайте повече Yuflyma и се свържете с Вашия лекар веднага, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

<u>Инфекции</u>

- 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 Yuflyma. Ако

не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- Може да получите инфекции по-лесно, докато получавате лечение с Yuflyma. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите дробове. Тези инфекции могат 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 кажете на Вашия лекар, ако се появят симптоми като висока температура, рани, чувство на умора или дентални проблеми. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате Yuflyma за известно време.

- Кажете на Вашия лекар, ако живеете или пътувате в региони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.

- Кажете на Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които се връщат, или други състояния, които увеличават риска от инфекции.

- Ако сте на възраст над 65 години, може да има по-голяма вероятност да получите инфекции, докато приемате Yuflyma. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание на признаците на инфекция, докато се лекувате с Yuflyma. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако се появят симптоми на инфекции, като висока температура, рани, чувство на умора или дентални проблеми.

<u>Туберкулоза</u>

- Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Yuflyma.
  - Тъй като са докладвани случаи на туберкулоза при пациенти, лекувани с Yuflyma, Вашият лекар ще Ви прегледа за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започне лечението с Yuflyma. 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**.
  - Туберкулозата може да се развие по време на лечението, дори ако сте получили лечение за предотвратяване на туберкулоза.
  - Ако симптомите на туберкулоза (например кашлица, която не изчезва, загуба на тегло, липса на енергия, лека треска) или всяка друга инфекция се появяват по време на или след терапията, незабавно уведомете Вашия лекар.

<u>Хепатит B</u>

- Кажете на Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит B (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 HBV. При хора, които носят HBV, Yuflyma 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.

<u>Хирургична или дентална процедура</u>

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, уведомете Вашия лекар, че приемате Yuflyma. Вашият лекар може да препоръча временно прекратяване на Yuflyma .

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате или да продължите да получавате Yuflyma. 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 Yuflyma .

    - Консултирайте се с Вашия лекар, преди да получите каквато и да било ваксина.
    - Препоръчва се на децата, ако е възможно, да бъдат направени всички планирани ваксинации за тяхната възраст, преди да започнат лечение с Yuflyma.
    - Ако сте получили Yuflyma, докато сте била бременна, Вашето бебе може да е в по-висок риск от получаване на такава инфекция в продължение на приблизително пет месеца след последната доза на Yuflyma, която сте получили по време на бременността. Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за употребата на Yuflyma 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 Yuflyma, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно наблюдавано от Вашия лекар. Важно е да кажете на Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. задух или подуване на стъпалата), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали трябва да получавате Yuflyma.

Повишена температура, синини, кървене или бледност

- При някои пациенти организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които се борят с инфекциите или Ви помагат да спре кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако получите висока температура, която не изчезва, ако се появят леки синини или кървите много лесно или изглеждате много бледи, незабавно се обадете на Вашия лекар.

Рак

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни пациенти, приемащи Yuflyma 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 Yuflyma, 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 Yuflyma. Някои от тези пациенти са лекувани също с азатиоприн или 6-

меркаптопурин.
- Кажете на Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин с Yuflyma.
- Наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи Yuflyma.
- Ако по време на или след терапията се появят нови кожни лезии или ако съществуващите лезии променят външния си вид, уведомете Вашия лекар.

- Има случаи на рак, различен от лимфом, при пациенти с определен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер. Ако имате 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 Yuflyma 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, децата трябва да имат всички ваксинации, преди да използват Yuflyma.

Други лекарства и Yuflyma

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Не трябва да приемате Yuflyma с лекарства, съдържащи следните активни вещества поради повишен
риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Yuflyma може да се взема заедно с:
- метотрексат
- определени модифициращи заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи лекарства, 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 й поне 5 месеца след последното лечение с Yuflyma.
- Ако сте бременна, ако мислите, че може да сте бременна или планирате да забременеете, потърсете съвет от Вашия лекар преди приемането на това лекарство.
- Yuflyma трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.
- Според проучване за бременността, няма по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Yuflyma по време на бременност в сравнение с майки със същото заболяване, които не са получавали Yuflyma.
- Yuflyma може да се използва по време на кърмене.

- Ако получавате Yuflyma по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск от развитие на инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и на други медицински специалисти за употребата на Yuflyma 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

Yuflyma може да повлияе в малка степен способността Ви да шофирате, да карате колело или да работите с машини. След прием на Yuflyma може да се появят световъртеж и нарушения на зрението.

Yuflyma съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,8 ml, т.е. може да се каже, че на практика е без натрий.

3. Как да използвате Yuflyma

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 Yuflyma за всяка от одобрените показания са показани в следната таблица. Вашият лекар може да предпише Yuflyma с друго количество на активното вещество, ако Вашето дете има нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит		
без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит, метотрексатът продължава, докато се прилага Yuflyma. Ако Вашият лекар реши, че метотрексатът е неподходящ, Yuflyma може да се прилага самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не получавате метотрексат с Вашата терапия с Yuflyma, Вашият лекар може да реши да Ви дава Yuflyma 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Плакатен псориазис		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се взема?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза от 80 mg (Една инжекция от 80 mg), 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	**Колко и колко често да приемате?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза 160 mg (Две инжекции от 80 mg или една инжекция от 80 mg на ден за два последователни дни), последвано от доза от 80 mg (Една инжекция от 80 mg) две седмици по-късно. След още две седмици, продължете с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както е предписано от Вашия лекар.	Препоръчително е ежедневно измиване с антисептично средство на засегнатите области.
Юноши от 12 до 17 годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Първа доза от 80 mg (Една инжекция от 80 mg), последвани от 40 mg през седмица, като се започне една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Yuflyma 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчва се ежедневно да използвате антисептично измиване на засегнатите области.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да приемате?**	**Забележки**
Деца и юноши от 6 годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първа доза от 80 mg (Една инжекция от 80 mg), последвани от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят може да предпише първа доза от 160 mg (Две инжекции от 80 mg или една инжекция от 80 mg на ден за два последователни дни), последвана от 80 mg (Една инжекция от 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	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят може да предпише начална доза 80 mg	Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

	(една инжекция от 80 mg), последвана от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се взема?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза 160 mg (Две инжекции от 80 mg или една инжекция от 80 mg на ден за два последователни дни), последвани от 80 mg (Една инжекция от 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 (един инжекция по 80 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 Yuflyma 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 от 80 mg в един ден или една инжекции по 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (една инжекции по 80 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате Yuflyma във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се взема?**	**Забележки**
Възрастни	Първа доза от 80 mg (Една инжекция от 80 mg), последвани от 40 mg през седмица, което започва една седмица след първата доза.	Кортикостероидите или други лекарства, които влияят върху имунната система, могат да бъдат продължени, докато се прилага Yuflyma. Yuflyma може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години с тегло под 30 kg	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза от 40 mg, която ще се приложи една седмица преди началото на обичайната доза от 20 mg

		през седмица. Препоръчва се Yuflyma да се използва в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло най-малко 30 kg	40 mg през седмица	Вашият лекар може да Ви предпише начална доза от 80 mg, която ще се приложи една седмица преди началото на обичайната доза от 40 mg през седмица. Препоръчва се Yuflyma да се използва в комбинация с метотрексат.

Начин на прилагане и път на въвеждане

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

Подробни указания за това как да инжектирате Yuflyma са дадени в раздел 7 „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Yuflyma

Ако случайно инжектирате Yuflyma 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 Yuflyma

Ако забравите да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Yuflyma 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 спрете употребата на Yuflyma

Решението да спрете да използвате Yuflyma трябва да се обсъди с Вашия лекар. Вашите симптоми могат да се върнат, ако спрете да използвате Yuflyma.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Някои обаче може да са сериозни и да изискват лечение. нежелани реакции могат да възникнат най-малко до 4 месеца след последната инжекция с Yuflyma.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някое от следните

- тежък обрив, уртикария или други признаци за алергична реакция
- подуване на лицето, дланите, стъпалата
- затруднено дишане, преглъщане
- задух при физическа активност или при лягане или подуване на краката

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някои от следните

- признаци на инфекция като висока температура, гадене, рани, дентални проблеми, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашляне
- изтръпване
- мравучкане
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена рана, която не заздравява
- признаци и симптоми, предполагащи нарушения на кръвта, като упорита висока температура, кръвонасядане, кървене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на изброените по-долу нежелани реакции, които са наблюдавани при Yuflyma.

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 настинка, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- болка в корема
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително зъбни инфекции и херпеси)
- инфекции на половата ситема
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- инфекции на ставите
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- дехидратация
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- проблеми със съня
- нарушения в усещанията, като мравучкане, боцкане или изтръпване
- мигрена
- компресияпритискане на коренче на нерв (включително болка в долната част на гърба и болка в крака)
- смущения в зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепача и подуване на очите
- чувство на замаяност или световъртеж (вертиго)
- усещане за ускорено биене на сърцето

- високо кръвно налягане
- зачервяване
- хематом (събиране на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- стомашно-чревно кървене
- диспепсия (лошо храносмилане, подуване на корема, киселини)
- рефлукс
- „sicca“ синдром(включително сухота в очите и сухота в устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- синини
- възпаление на кожата (напр. екзема)
- счупване на ноктите на ръцете и краката
- повишено изпотяване
- косопад
- нова поява или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- проблеми с бъбреците
- болка в гърдите
- оток (подуване)
- повишена температура
- намаляване на тромбоцитите в кръвта, което увеличава риска от кървене или кръвонасядане
- нарушено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (които включват туберкулоза и други инфекции, които се появяват, когато устойчивостта към заболяване е намалена)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- очни инфекции
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, който засяга лимфната система
- меланом
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често се проявяват като саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (нарушение на нервите)
- инсулт
- загуба на слуха, шум в ушите
- усещане за нередовно биене на сърцето, напр. пропуснати удари
- сърдечни проблеми, които могат да причинят задух или подуване на глезените
- инфаркт
- издуване на стената на голяма артерия, възпаление и сусирек на вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробна емболия (запушване на артерия в белия дроб)
- плеврален излив (необичайно събиране на течност в плевралното пространство)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба

- затруднение при преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- омазнен черния дроб
- нощно изпотяване
- белег
- необичайно разрушаване на мускулите
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органни системи)
- прекъсвания на съня
- импотентност
- възпаления

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

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежка алергична реакция с шок
- множествена склероза
- нарушения на нерви (като възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да причини мускулна слабост, необичайни усещания, мравучкане в ръцете и горната част на тялото)
- сърцето спира да изпомпва кръвта
- белодробна фиброза (заболяване на белия дроб)
- перфорация на червата (пробив на червата)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносните съдове в кожата)
- Синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, висока температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето (подуване на лицето), свързан с алергични реакции
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локализиран оток по кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядък рак на кръвта, който често е фатален)
- 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 заболяване, наречено дерматомиозит (наблюдавано като кожен обрив, придружаващ мускулна слабост)
- Наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани реакции, наблюдавани при Yuflyma, 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)

- понижен брой на белите кръвни клетки в кръвта

- понижен брой на червените кръвни клетки в кръвта
- повишени липиди в кръвта
- повишени чернодробни ензими

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- повишен брой на белите кръвни клетки в кръвта
- понижен брой тромбоцити в кръвта
- повишена пикочна киселина в кръвта
- променени нива на натрий в кръвта
- ниски нива на калций в кръвта
- ниски нива на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактатдехидрогеназата в кръвта
- автоантитела, налични в кръвта
- ниско ниво на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишен билирубин (кръвно изследване на черния дроб)

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни 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 Yuflyma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/картонената опаковка след „EXP “/“Годен до:“.

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), една предварително напълнена писалка Yuflyma може да се съхранява на стайна температура (до 25°C) за максимален период от 31 дни – не забравяйте да я предпазите от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, писалката **трябва да се използва в рамките на 31 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 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 Yuflyma

Активното вещество е адалимумаб.
Други съставки са оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, глицин полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената писалка Yuflyma и какво съдържа опаковката

Yuflyma 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се доставя като стерилен разтвор на 80 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтвор.

Предварително напълнената писалка Yuflyma иглена инжекционна система с автоматизирани функции за еднкратна употреба. Има прозорец от всяка страна на писалката , през който можете да видите разтвора на Yuflyma вътре в писалката.

Предварително напълнената писалка Yuflyma се предлага в опаковки, съдържащи:

1 предварително напълнена писалка за пациентска употреба с 2 подложки за алкохол (1 резервен)
3 предварително напълнени писалки за пациентска употреба с 4 подложки за алкохол (1 резервен)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Yuflyma се предлага само като предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

Производител

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Ирландия

Nuvisan GmbH
Wegenerstrasse 13
89231 Neu-Ulm
Германия

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles
06410, Biot
Франция

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Германия

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Испания

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

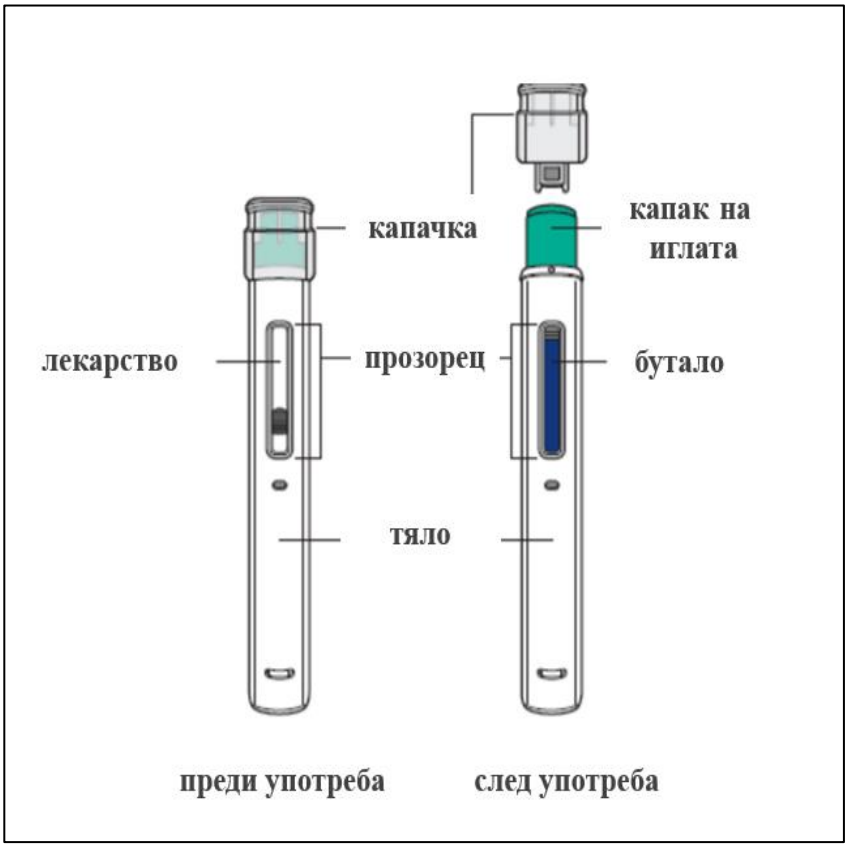
Други източници на информация

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

7. Указания за употреба

- Следните инструкции обясняват как да си поставите подкожна инжекция Yuflyma, като използвате предварително напълнената писалка. Първо прочетете указанията внимателно и след това ги следвайте последователно.
- Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт ще Ви инструктира за техниката на самоинжектиране.
- Не се опитвайте да се самоинжектирате, докато не сте сигурни, че разбирате как да приготвяте и поставяте инжекцията.
- След подходящо обучение инжекцията може да бъде поставена самостоятелно или от друго лице, например член на семейството или приятел.
- Използвайте всяка предварително напълнена писалка само за една инжекция.

Предварително напълнена писалка с Yuflyma



Фигура А

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако:

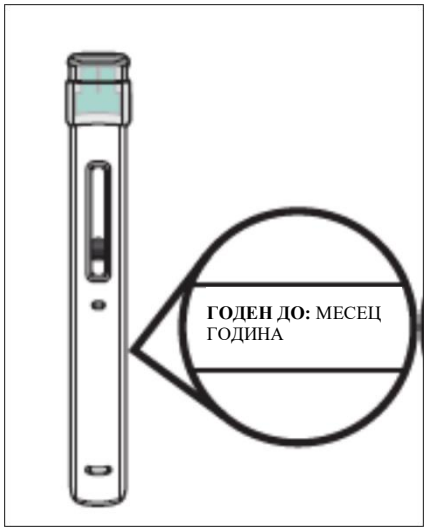
- е напукана или повредена
- срокът на годност е изтекъл.
- е била изпусната върху твърда повърхност.

Не отстранявайте капачката, докато не сте готови да инжектирате. Съхранявайте Yuflyma на място, недостъпно за деца.

1. Съберете консумативите за инжекцията

а. Подгответе чиста, равна повърхност, като маса или плот, в добре осветена зона.
б. Извадете 1 предварително напълнена писалка от картонената опаковка, съхранявана във Вашия хладилник.
в. Уверете се, че разполагате със следните консумативи:
- предварително напълнена писалка
- 1 тампон със спирт

В опаковката не са включени:
- Памучно топче или марля
- лепенка
- Контейнер за изхвърляне на остри предмети

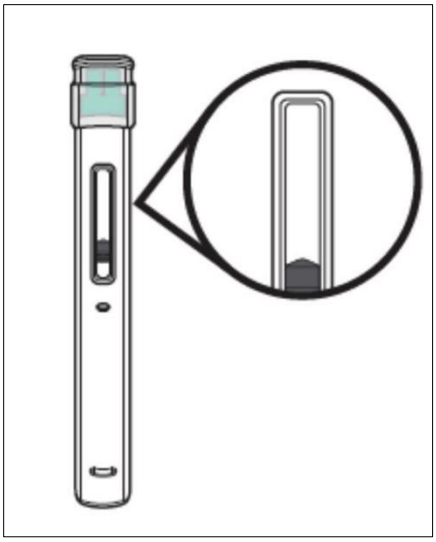


Фигура Б

2. Проверете предварително напълнената писалка

а. Уверете се, че имате правилното лекарство (Yuflyma) и дозировка.
б. Погледнете предварително напълнената писалка и се уверете, че не е напукана или повредена.
в. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената писалка.

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако:
- е напукана или повредена.
- срокът на годност е изтекъл.
- е била изпусната върху твърда повърхност.



Фигура В

3. Проверете лекарството.

а. Погледнете през прозореца и се уверете, че течността е бистра, безцветна до бледо кафява и без частици.

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е потъмняла (жълта или тъмнокафява), мътна или в нея се съдържат частици.

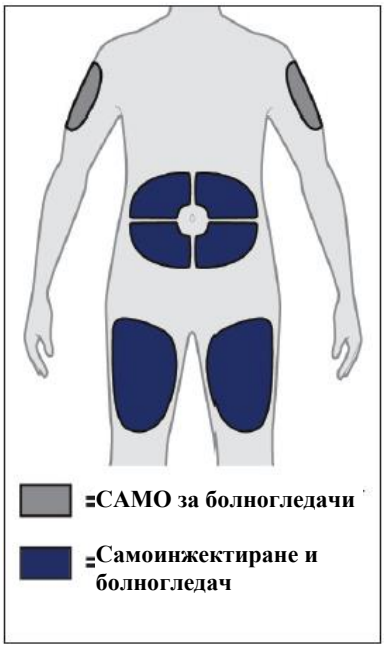
- Може да видите въздушни мехурчета в течността. Това е нормално.

Фигура Г

4. Изчакайте от 15 до 30 минути

а. Оставете предварително напълнената писалка на стайна температура за 15 до 30 минути, за да може да се затопли.

- **Не** затопляйте предварително напълнената писалка с помощта на източници на топлина, като гореща вода или микровълнова фурна.



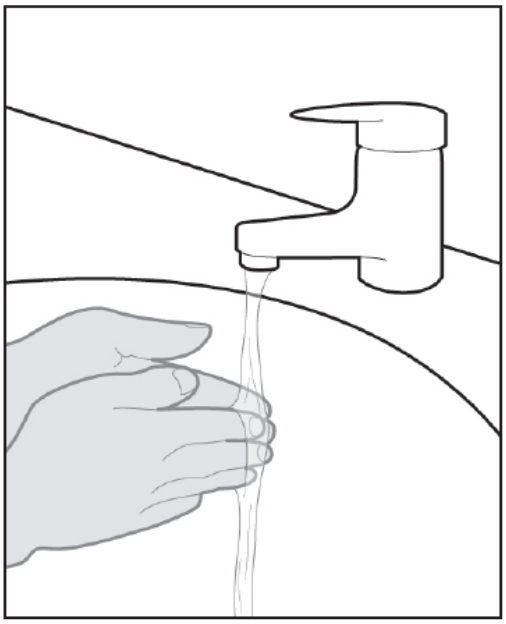
Фигура Д

5. Изберете подходящо място за инжектиране

а. Можете да инжектирате в:
- предната част на бедрата.
- корема, с изключение на 5 см (2 инча) около пъпа на корема (пъпа).
- външната част на горната част на ръката (САМО ако сте болногледач).

- **Не** инжектирайте в кожа, която е на разстояние в рамките на 5 cm (2 инча) от пъпа на корема (пъпа) или е червена, твърда, болезнена, увредена, насинена или с белези.
- Ако имате псориазис, не инжектирайте директно в повдигнати, плътни, червени или люспести кожни петна или лезии по кожата Ви.
- **Не** инжектирайте през дрехите си.

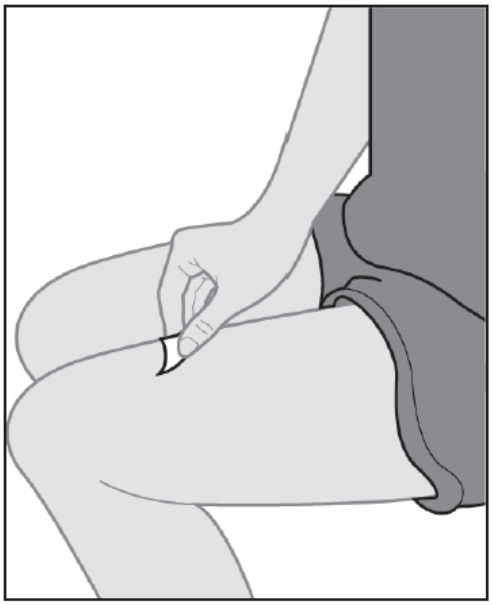
б. Сменяйте мястото на инжектиране всеки път, когато поставяте инжекция. Всяка ново място на инжектиране трябва да бъде най-малко на 3 cm (1,2 инча) от мястото на инжекцията, което сте използвали преди.



Фигура Е

6. Измийте ръцете си

а. Измийте ръцете си със сапун и вода и ги подсушете старателно.

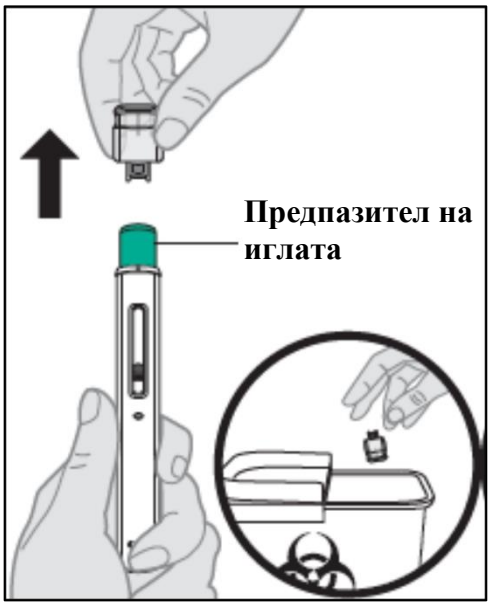


Фигура Ж

7. Почистете мястото на инжектиране

а. Почистете мястото на инжектиране с тампон със спирт с помощта на кръгово движение
б. Оставете кожата да изсъхне преди инжектиране.

- **Не** духайте и не докосвайте отново мястото на инжектиране, преди да поставите инжекцията.

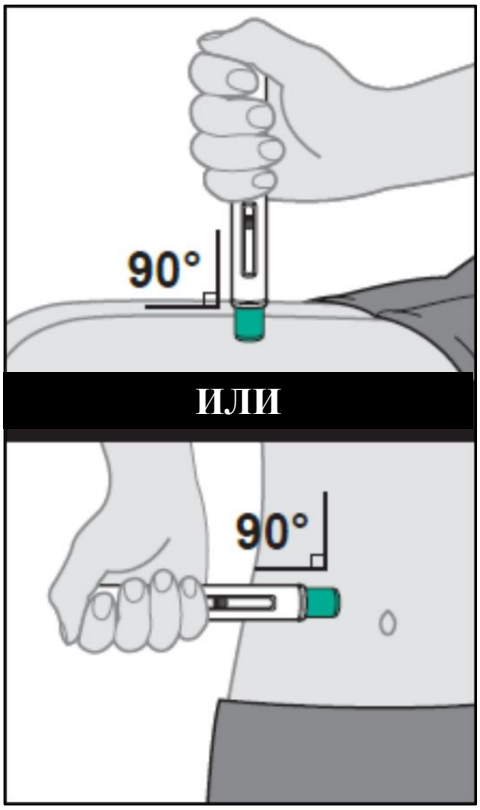


Фигура З

8. Свалете капачката

а. Дръжте предварително напълнената писалка за тялото на инжектора с капачката отгоре с помощта на една ръка. Внимателно издърпайте капачката право нагоре с другата ръка.

- **Не** отстранявайте капачката, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не** докосвайте иглата или предпазителя на иглата. Ако го направите, това може да доведе до нараняване от убождане с иглата.
- **Не** използвайте повторно предварително напълнената писалка. Изхвърлете капачката незабавно в контейнера за остри предмети.
- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

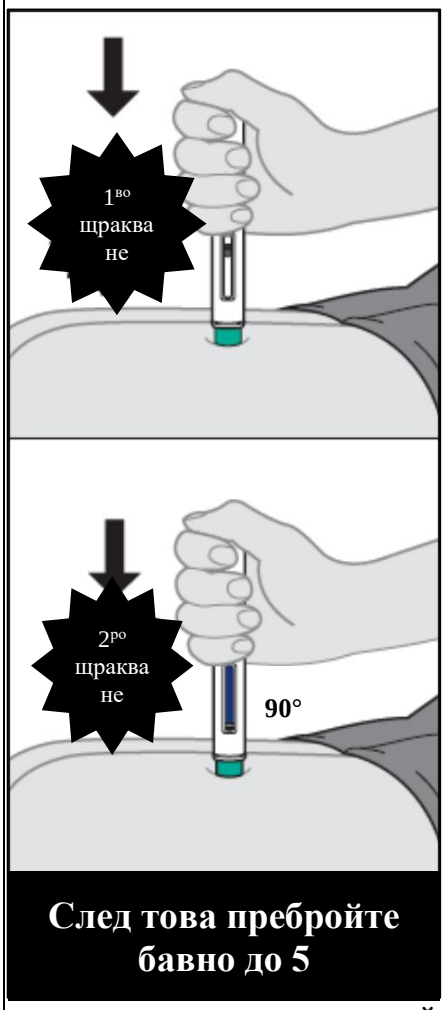


Фигура И

9. Поставете предварително напълнената писалка на мястото на инжектиране .

а. Дръжте предварително напълнената писалка така, че да можете да виждате прозореца.

б. Без да защипвате или разтягате кожата, поставете предварително напълнената писалка над мястото на инжектиране под ъгъл от 90 градуса.



Фигура Й

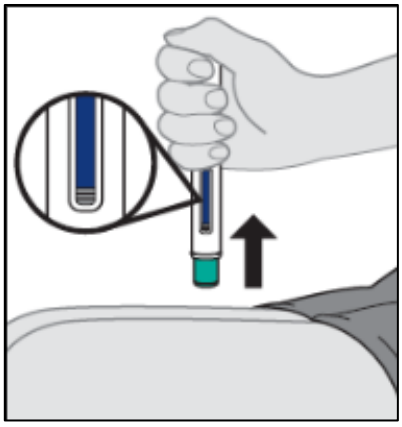
10. Поставете инжекцията

а. Притиснете предварително напълнената писалка **плътно** към кожата.
Когато инжектирането започне, ще чуете 1-вото силно „щракване“ и синьото бутало ще започне да запълва прозореца.

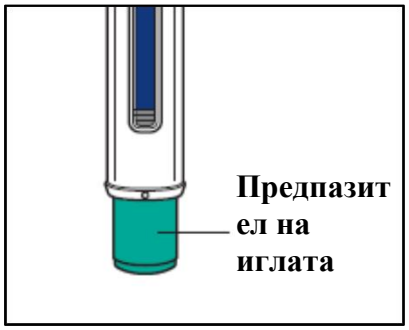
б. Дръжте предварително напълнената писалка плътно към кожата и слушайте за 2-рото силно „щракване.“

в. След като чуете второто силно щракване, продължете да задържате предварително напълнената писалка плътно прилепнала към кожата и пребройте бавно до 5, за да сте сигурни, че сте инжектирали цялата доза.

- **Не** променяйте позицията на предварително напълнената писалка след започване на инжектирането.



Фигура К



Фигура Л

11. Извадете предварително напълнената писалка от мястото на инжектиране и се погрижете за мястото на инжектиране

а. Погледнете предварително напълнената писалка и се уверете, че синият прът на буталото със сивата горна част изпълва прозореца напълно.

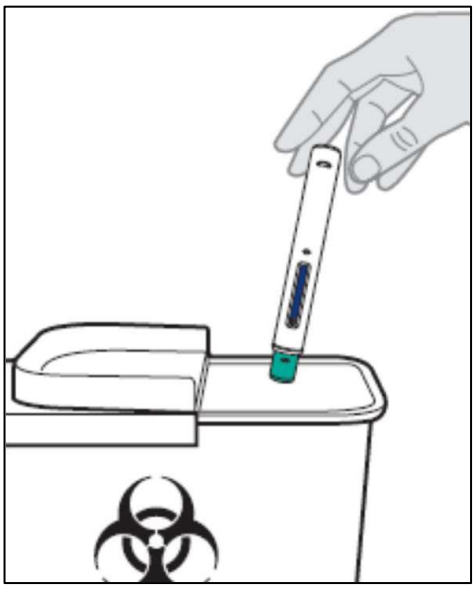
б. Извадете предварително напълнената писалка от кожата си.

- След като отстраните предварително напълнената писалка от мястото на инжектиране, иглата ще бъде автоматично покрита. **Не** слагайте отново капачката на писалката.

- Ако прозорецът не е станал напълно син или ако лекарството все още се инжектира, това означава, че не сте получили пълна доза. Обадете се незабавно на Вашия доставчик на здравни услуги.

в. Третирайте мястото на инжектиране, като леко притиснете, без да разтривате, топче памук или марля върху мястото и поставете лепенка, ако е необходимо. Може да се появи известно кървене.

- **Не** използвайте повторно предварително напълнената писалка.
- **Не** разтривайте мястото на инжектиране.



Фигура М

12. Изхвърлете предварително напълнената писалка

а. Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка в специален контейнер за остри предмети според инструкциите на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

б. Тампонът със спирт и опаковката могат да бъдат поставени в битовите отпадъци.

- Винаги съхранявайте предварително напълнената спринцовка и специалният контейнер за изхвърляне на остри предмети далече от погледа и досега на деца.

Листовка: информация за пациента

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

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

Прочетете внимателно цялата листовка преди Вашето дете да започне да използва това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди Вашето дете да започне да използва Yuflyma и по време на лечението с Yuflyma. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента** у себе си или при детето си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като на детето Ви.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Yuflyma и за какво се използва

Yuflyma съдържа активното вещество адалимумаб.

Yuflyma е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Свързан с ентезит артрит
- Плакатен псориазис при педиатрични пациенти
- Болест на Крон при педиатрични пациенти
- Увеит при педиатрични пациенти

Активната съставка в Yuflyma, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфична цел в тялото.

Целта на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNFα), който участва в имунната (защитната) система и присъства в повишени нива при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Чрез свързване към TNFα, Yuflyma намалява процеса на възпаление при тези заболявания.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено възниква в детска възраст.

Yuflyma се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде даден Yuflyma за лечение на неговия полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.

Вашият лекар ще реши дали Yuflyma трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Свързан с ентезит артрит

Свързаният с ентезит артрит е възпалително заболяване на ставите и местата, където сухожилията се съединяват към костта.

Yuflyma се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при пациенти на възраст над 6 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде даден Yuflyma за лечение на неговия артрит, свързан с ентезит.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Плакатният псориазис е заболяване на кожата, което причинява червени, лющещи се, твърди участъци по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може също да засегне ноктите, което ги кара да се чупят, да се удебеляват и да се отделят от нокътното легло, което може да бъде болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишено образуване на кожни клетки.

Yuflyma се използва за лечение на 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.

Болест на Крон при педиатрични пациенти

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателния тракт.

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

Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде даден Yuflyma за намаляване на симптомите на неговото заболяване.

Увеит при педиатрични пациенти

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Yuflyma се използва за лечение на деца с хроничен неинфекциозен увеит от 2-годишна възраст с възпаление, засягащо предната част на окото.

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на плаващи частици в

окото (черни точки или тънки линии, които преминават през зрителното поле). Yuflyma действа чрез намаляване на това възпаление.

Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако то не се повлияе достатъчно от тези лекарства, ще му бъде даден Yuflyma за намаляване на симптомите на неговото заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да използва Yuflyma

Не използвайте Yuflyma:

- Ако Вашето дете е алергично към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- Ако детето Ви има активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да информирате Вашия лекар, ако Вашето дете има симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

- Ако Вашето дете има умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако то е имало или има сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Yuflyma.

Алергични реакции

- Ако детето Ви развие алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, свиркащо дишане, замайване, подуване или обрив, не инжектирайте повече Yuflyma и незабавно се свържете с Вашия лекар.

Инфекции

- Ако детето Ви има инфекция, включително продължителна инфекция, или инфекция в отделна част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Yuflyma. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- По време на лечението с Yuflyma Вашето дете може да се разболее по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако детето Ви има проблеми с белите си дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
  - туберкулоза
  - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
  - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

  В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви прояви симптоми като температура, рани, чувство за умора или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да използвате Yuflyma за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако Вашето дете живее или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.

- Информирайте Вашия лекар, ако Вашето дете е имало инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.

- Вашето дете и неговият лекар трябва да обръщат специално внимание за признаци на инфекция, докато детето Ви е на лечение с Yuflyma. Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми на инфекция, например, треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да кажете на Вашия лекар, ако Вашето дете някога е имало туберкулоза или ако е било в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако детето Ви има активна туберкулоза, не използвайте Yuflyma.
  - Тъй като са докладвани случаи на туберкулоза при пациенти, лекувани с Yuflyma, Вашият лекар ще прегледа Вашето дете за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започне лечението с Yuflyma. Това ще включва щателна медицинска оценка, включително анамнеза на Вашето дете и подходящи скринингови изследвания (например рентгенография на гръден кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да бъдат записани във **Напомняща карта на пациента** на Вашето дете.
  - Туберкулозата може да се развие по време на лечението, дори ако сте получили лечение за предотвратяване на туберкулоза.
  - Ако симптомите на туберкулоза (например кашлица, която не изчезва, загуба на тегло, липса на енергия, лека треска) или всяка друга инфекция се появяват по време на или след терапията, незабавно уведомете Вашия лекар.

Хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако детето Ви е носител на вируса на хепатит В (HBV) или има активна HBV инфекция или считате, че е изложено на риск от заразяване с HBV.
  - Вашият лекар трябва да Ви изследва за HBV. При хора, които носят HBV, Yuflyma може да причини активиране на вируса отново.
  - В някои редки случаи, особено ако Вашето дете приема други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургична или дентална процедура

- Ако на Вашето дете предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че детето Ви приема Yuflyma. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Yuflyma.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако Вашето дете има или развие демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо то да получава или да продължи да получава Yuflyma. 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 се прилага Yuflyma .

- Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини на детето Ви.
- Препоръчва се на децата, ако е възможно, да бъдат направени всички планирани ваксинации за тяхната възраст, преди да започнат лечение с Yuflyma.
- Ако дъщеря Ви е приемала Yuflyma, докато е била бременна, нейното бебе може да бъде с по-висок риск за развитие на инфекция, свързана с ваксина, за период около пет месеца след последната доза Yuflyma, която е получила по време на бременността. Важно е да информирате лекарят на нейното бебе и другите медицински специалисти, че Вашето дете е лекувано с Yuflyma по време на нейната бременност, така че да могат да решат, кога на нейното бебе трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако детето Ви има лека сърдечна недостатъчност и се лекува с Yuflyma, състоянието на сърцето му трябва да се проследява внимателно от Вашият лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако Вашето дете има или е имало сериозно заболяване на сърцето. Ако детето Ви развие нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Той ще реши дали трябва да получавате Yuflyma.

Повишена температура, синини, кървене или бледност

- При някои пациенти, организмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат за спиране на кървенето при детето Ви. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако детето Ви развие треска, която не преминава, получи леки синини или много лесно кърви, или изглежда много бледо, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни пациенти, приемащи Yuflyma 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 Вашето дете получава Yuflyma, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи се наблюдава нечест и тежък тип лимфом при пациенти, приемащи Yuflyma. Някои от тези пациенти са лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
    - Информирайте лекаря на Вашето дете, ако детето Ви приема азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Yuflyma.
    - Наблюдавани са случаи на немеланомен рак на кожата при пациенти, приемащи Yuflyma.
    - Ако по време на или след терапията се появят нови кожни лезии или ако съществуващите лезии променят външния си вид, уведомете Вашия лекар.

- Има случаи на рак, различен от лимфом, при пациенти с определен вид белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер. Ако Вашият син или дъщеря страда от ХОББ или пуши много, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо.

Автоимунно заболяване

- В редки случаи лечението с Yuflyma 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.

Други лекарства и Yuflyma

Информирайте лекаря на своето дете или фармацевта, ако то приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

Вашето дете не трябва да получава Yuflyma едновременно с лекарства, които съдържат следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:
- анакинра
- абатацепт.

Yuflyma може да се прилага заедно с:
- метотрексат
- определени модифициращи заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи лекарства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Вашата дъщеря трябва да обмисли употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и предпазването от бременност да продължава поне 5 месеца след последното лечение с Yuflyma.
- Ако Вашата дъщеря е бременна, мисли, че може да е бременна или планира да има бебе, посъветвайте се с нейния лекар относно прилагането на това лекарство.
- Yuflyma трябва да се използва по време на бременност, само ако е необходимо.
- Според проучване за бременността, няма по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Yuflyma по време на бременност в сравнение с майки със същото заболяване, които не са получавали Yuflyma.
- Yuflyma може да се използва по време на кърмене.
- Ако Вашата дъщеря е получавала Yuflyma по време на своята бременност, бебето й може да е изложено на повишен риск от развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекарите на нейното бебе и другите медицински специалисти за използването на Yuflyma по време на бременността, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Yuflyma може да повлияе в незначителна степен върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Yuflyma може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Yuflyma съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза от 0,2 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Yuflyma

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 Yuflyma за всяка от одобрените показания са показани в следната таблица. Вашият лекар може да предпише Yuflyma с друго количество на активното вещество, ако Вашето дете има нужда от различна доза.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 10 kg до под 30 kg	20 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
Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Деца и юноши от 4-годишна възраст до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Първа доза от 40 mg, последвана от 40 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg	Първа доза от 20 mg, последвана от 20 mg една седмица по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Болест на Крон при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да приемате?**	**Забележки**
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg, последвана от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на Вашето	Лекарят на Вашето дете може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

	дете може да предпише начална доза 160 mg, последвани от 80 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло помалко от 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят може да предпише начална доза 80 mg, последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Увеит при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	**Колко и колко често да се прилага?**	**Забележки**
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Yuflyma да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза от 80 mg, която ще се приложи една седмица преди началото на обичайната доза от 40 mg през седмица. Препоръчва се Yuflyma да се използва в комбинация с метотрексат.

Начин на прилагане и път на въвеждане

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

Подробни указания за това как да инжектирате Yuflyma са дадени в точка 7 „Указания за употреба“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Yuflyma

Ако по невнимание сте инжектирали Yuflyma по-често, отколкото е предписано от Вашия лекар или фармацевт, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт и да ги информирате, че Вашето дете е използвало повече от необходимото. Винаги носете със себе си картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Yuflyma

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

Ако сте спрели употребата на Yuflyma

Решението да спрете да използвате Yuflyma трябва да се обсъди с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Yuflyma, симптомите на заболяването на Вашето дете може да се възобновят.

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

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Някои обаче може да са сериозни и да изискват лечение. Нежелани реакции могат да възникнат до 4 месеца след последната инжекция Yuflyma.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някое от следните

- тежък обрив, уртикария или други признаци за алергична реакция
- подуване на лицето, дланите, стъпалата
- затруднено дишане, преглъщане
- задух при физическа активност или при лягане или подуване на краката

Кажете на Вашия лекар, ако забележите някои от следните

- признаци на инфекция като висока температура, гадене, рани, дентални проблеми, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашляне
- изтръпване
- мравучкане
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена рана, която не заздравява
- признаци и симптоми, предполагащи нарушения на кръвта, като упорита висока температура, кръвонасядане, кървене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на изброените по-долу нежелани реакции, които са наблюдавани при Yuflyma.

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
- болка в корема
- гадене и повръщане

- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително зъбни инфекции и херпеси)
- инфекции на половата ситема
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- инфекции на ставите
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- дехидратация
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- проблеми със съня
- сетивни нарушения, като мравучкане, боцкане или изтръпване
- мигрена
- притискане на коренче на нерв (включително болка в кръста и болка в крака)
- смущения в зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепача и подуване на очите
- чувство на замаяност или световъртеж (вертиго)
- усещане за ускорено биене на сърцето
- високо кръвно налягане
- зачервяване
- хематом (събиране на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- стомашно-чревно кървене
- диспепсия (лошо храносмилане, подуване на корема, киселини)
- рефлукс
- синдром на Сьогрен (включително сухота в очите и сухота в устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- синини
- възпаление на кожата (напр. екзема)
- счупване на нокти на ръцете и краката
- повишено изпотяване
- косопад
- нова поява или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- проблеми с бъбреците
- болка в гърдите

- оток (подуване)
- повишена температура
- намаляване на тромбоцитите в кръвта, което увеличава риска от кървене или кръвонасядане
- нарушено заздравяване на рани

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (които включват туберкулоза и други инфекции, които се появяват, когато устойчивостта към заболяване е намалена)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- очни инфекции
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, който засяга лимфната система
- меланом
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често се проявяват като саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (нарушение на нервите)
- инсулт
- загуба на слуха, шум в ушите
- усещане за нередовно биене на сърцето, напр. пропуснати удари
- сърдечни проблеми, които могат да причинят задух или подуване на глезените
- инфаркт
- издуване на стената на голяма артерия, възпаление и сусирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробна емболия (запушване на артерия в белия дроб)
- плеврален излив (необичайно събиране на течност в плевралното пространство)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднение при преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- омазнен черния дроб
- нощно изпотяване
- белег
- необичайно разрушаване на мускулите
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органни системи)
- прекъсвания на съня
- импотентност
- възпаления

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

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежка алергична реакция с шок
- множествена склероза
- нарушения на нерви (като възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да причини мускулна слабост, необичайни усещания, мравучкане в ръцете и горната част на

тялото)
- сърцето спира да изпомпва кръвта
- белодробна фиброза (заболяване на белия дроб)
- перфорация на червата (пробив на червата)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит B
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносните съдове в кожата)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, висока температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето (подуване на лицето), свързан с алергични реакции
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локализиран оток по кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядък рак на кръвта, който често е фатален)
- 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 проявява като лилави лезии по кожата.
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на заболяване, наречено дерматомиозит (наблюдавано като кожен обрив, придружаващ мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани реакции, наблюдавани при Yuflyma, 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)

- понижен брой на белите кръвни клетки в кръвта
- понижен брой на червените кръвни клетки в кръвта
- повишени липиди в кръвта
- повишени чернодробни ензими

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- повишен брой на белите кръвни клетки в кръвта
- понижен брой тромбоцити в кръвта
- повишена пикочна киселина в кръвта
- променени нива на натрий в кръвта
- ниски нива на калций в кръвта
- ниски нива на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактатдехидрогеназата в кръвта
- автоантитела, налични в кръвта
- ниско ниво на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишен билирубин (кръвно изследване на черния дроб)

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

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

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Yuflyma

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/картонената опаковка след „EXP“/“Годен до:“.

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), една предварително напълнена спринцовка Yuflyma може да се съхранява на стайна температура (до 25°C) за максимален период от 31 дни – не забравяйте да я предпазите от светлина. След като бъде извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 31 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 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 Yuflyma

Активното вещество е адалимумаб.
Други съставки са оцетна киселина, натриев ацетат трихидрат, глицин, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Yuflyma и какво съдържа опаковката

Yuflyma 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за педиатрична употреба се предлага като стерилен разтвор на 20 mg адалимумаб, разтворен в 0,2 ml разтвор.

Предварително напълнената спринцовка Yuflyma е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб.
Опаковката с 1 предварително напълнена спринцовка се доставя с 2 тампона с алкохол (1 резервен).
Опаковката с 2 предварително напълнена спринцовка се доставя с 2 тампон, напоени със спирт.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

Производител

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Ирландия

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Германия

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Франция

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Германия

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Испания

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

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta
Minth Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

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

- Следващите указания обясняват как да поставите на детето си инжекция Yuflyma, като използвате предварително напълнената спринцовка. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.

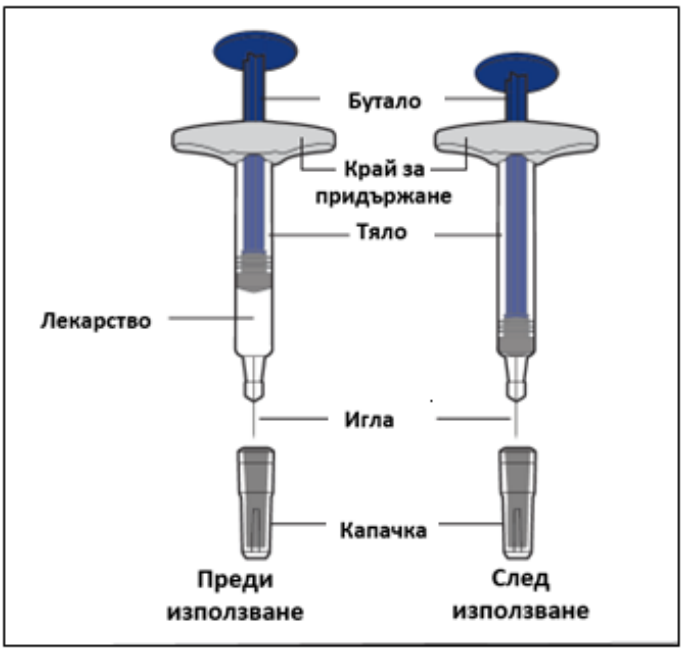
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на инжектиране.

- **Не** се опитвайте сами да поставяте инжекцията на детето си, преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията.

- След подходящо обучение, инжекцията може да се постави самостоятелно от детето Ви или от друг човек, например член на семейството или приятел.

- Използвайте всяка предварително напълнена спринцовка само за една инжекция.

Предварително напълнена спринцовка Yuflyma



Фигура А

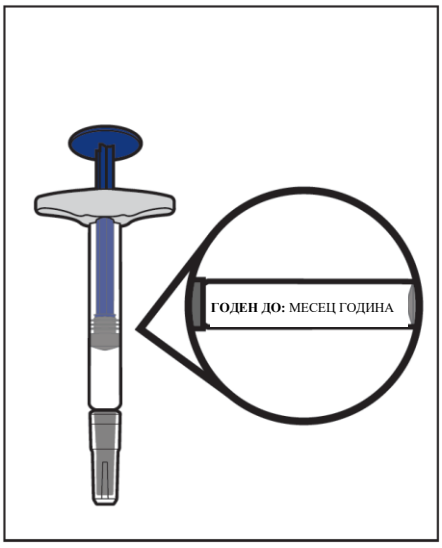
Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:
- тя е напукана или повредена
- срокът на годност е изтекъл
- е била изпусната върху твърда повърхност.

Не отстранявайте капачката на иглата до момента непосредствено преди инжектирането.
Съхранявайте Yuflyma на място, недостъпно за деца.

1. Съберете консумативите за инжекцията

а. Подгответе чиста, равна повърхност, като маса или плот, в добре осветена зона.
б. Извадете 1 предварително напълнена спринцовка от картонената опаковка, съхранявана във Вашия хладилник.
• Дръжте тялото на предварително напълнената спринцовка, когато я изваждате от картонената опаковка. **Не** докосвайте буталото.
в. Уверете се, че разполагате със следните консумативи:
- Предварително напълнена спринцовка
- Напоен със спирт тампон

В опаковката не са включени:
- Памучно топче или марля
- лепенка
- контейнер за изхвърляне на остри предмети



Фигура Б

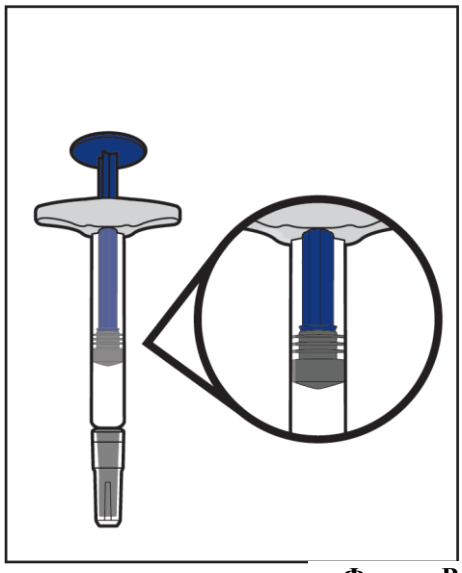
2. Огледайте предварително напълнената спринцовка

а. Уверете се, че имате правилното лекарство (Yuflyma) и дозировка.

б. Огледайте предварително напълнената спринцовка и се уверете, че не е напукана или повредена.

в. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената спринцовка.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:
- е напукана или повредена
- срокът на годност е изтекъл
- е била изпусната върху твърда повърхност.

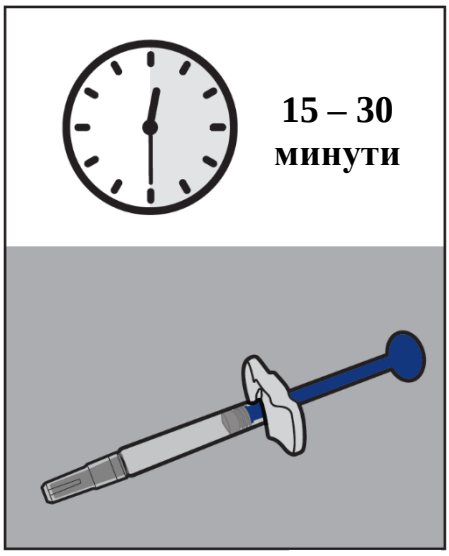


Фигура В

3. Проверете лекарството

а. Огледайте лекарството и се уверете, че течността е бистра, безцветна до бледокафява и не съдържа частици.

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е потъмняла (жълта или тъмнокафява), мътна или съдържа частици.
- Може да видите въздушни мехурчета в течността. Това е нормално.

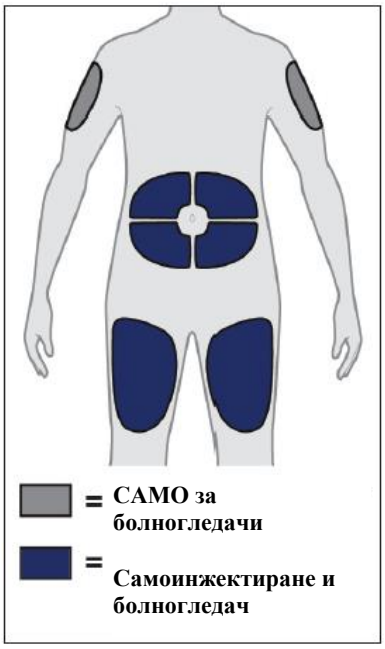


Фигура Г

4. Изчакайте от 15 до 30 минути

а. Оставете предварително напълнената спринцовка на стайна температура за 15 до 30 минути, за да може да се затопли.

- **Не** затопляйте предварително напълнената спринцовка с помощта на източници на топлина като гореща вода или микровълнова фурна.



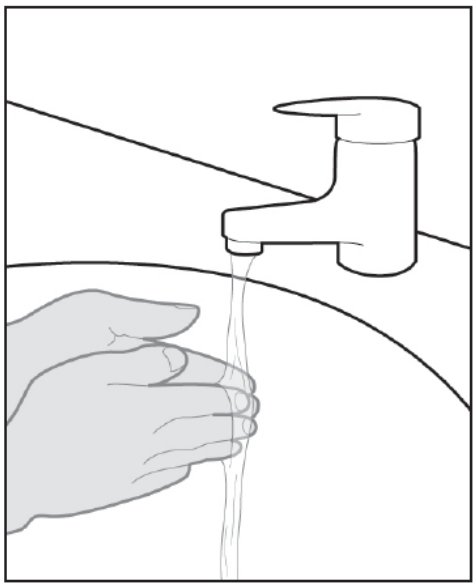
Фигура Д

5. Изберете подходящо място на инжектиране

а. Можете да инжектирате в:
- предната част на бедрата.
- корема, с изключение на 5 см (2 инча) около пъпа.
- външната страна на горната част на ръката (САМО ако сте болногледач).

- **Не** инжектирайте в кожа, по-близо от 5 cm (2 инча) от пъпа, или ако е зачервена, твърда, болезнена, увредена, насинена или има белези.
- Ако детето Ви има псориазис, **не** инжектирайте директно в надигнати, задебелени, зачервени или люспести кожни петна или лезии по кожата.
- **Не** инжектирайте през дрехите.

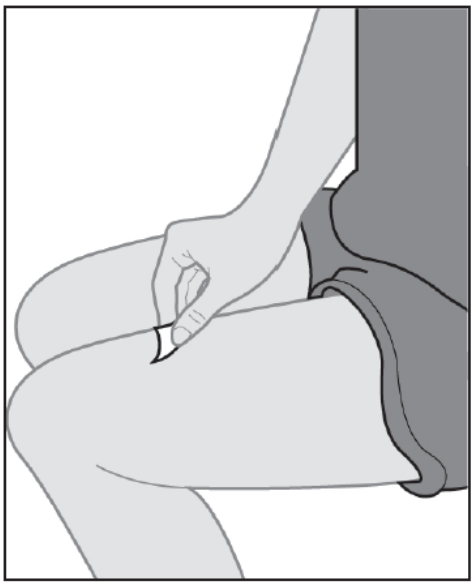
б. Сменяйте мястото на инжектиране всеки път, когато поставяте инжекция. Всяко ново място на инжектиране трябва да бъде на разстояние най-малко 3 cm (1,2 инча) от мястото на инжектиране, което сте използвали преди.



Фигура Е

6. Измийте ръцете си

а. Измийте ръцете си със сапун и вода и ги подсушете старателно.

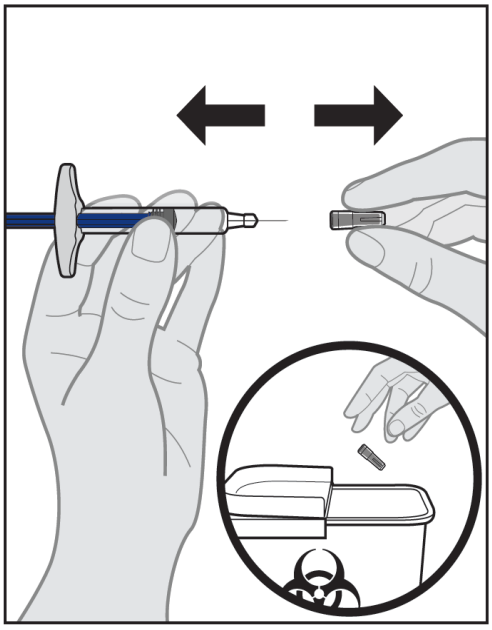


Фигура Ж

7. Почистете мястото на инжектиране

а. Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт, с помощта на кръговои движениея.
б. Оставете кожата да изсъхне преди инжектиране.

• **Не** духайте и не докосвайте отново мястото на инжектиране, преди да поставите инжекцията.

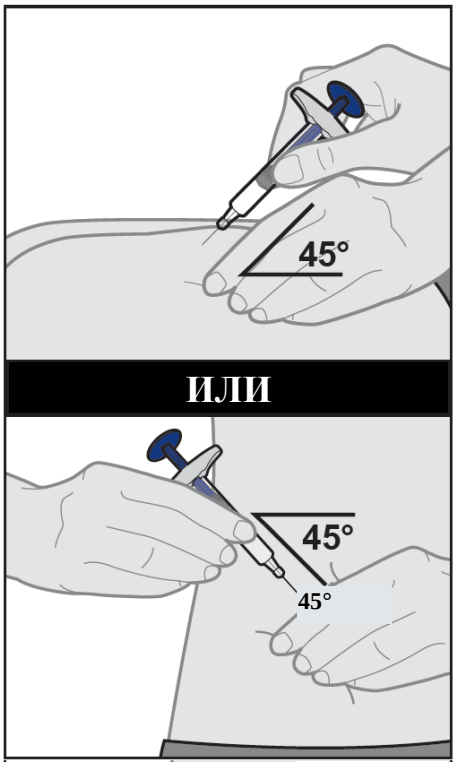


Фигура З

8. Свалете капачката

а. Свалете капачката, като държите тялото на предварително напълнената спринцовката с едната ръка.
Внимателно издърпайте капачката без да я огъвате, с другата ръка.

- Никога **не** изтегляйте буталото.
- **Не** отстранявайте капачката, докато не сте готови да инжектирате
- **Не** докосвайте иглата. В противен случай това може да доведе до нараняване от убождане с иглата.
- **Не** поставяйте отново капачката на предварително напълнената спринцовка. Изхвърлете незабавно капачката в контейнера за остри предмети.
- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

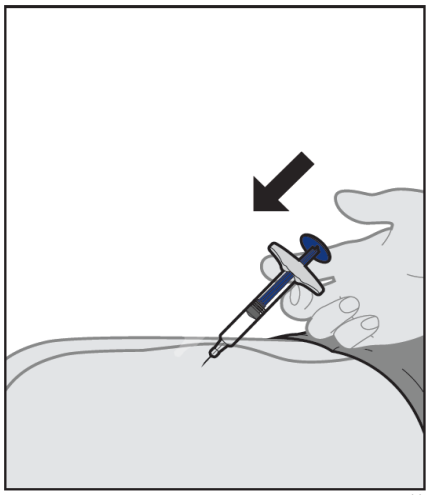


Фигура И

9. Въведете иглата на предварително напълнената спринцовка в мястото на инжектиране

а. Внимателно захванете гънка от кожата на мястото на инжектиране с едната ръка.

б. Като държите предварително напълнената спринцовка за тялото, въведете иглата изцяло в кожната гънка под ъгъл от 45 градуса с на бързо движение, подобно на „хвърляне на стреличка“.

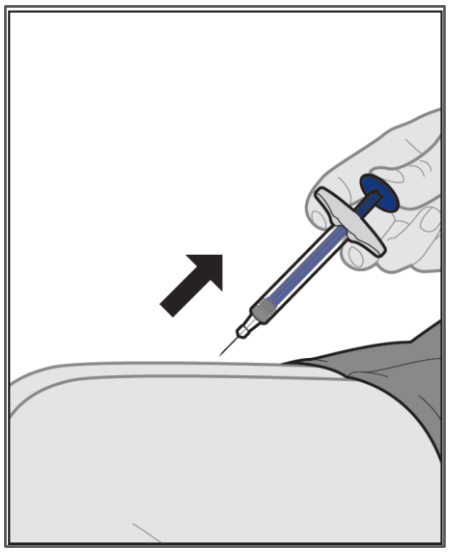


Фигура Й

10. Поставете инжекцията

а. След като иглата е въведена, отпуснете захванатата кожа.
б. Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и спринцовката се изпразни.

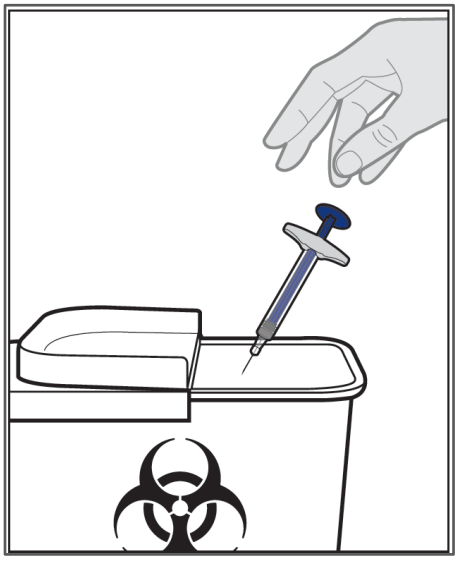
• **Не** променяйте положението на предварително напълнената спринцовка след започване на инжектирането.



Фигура К

11. Отстранете предварително напълнената спринцовка и се погрижете за мястото на инжектиране

а. След като предварително напълнената спринцовка се изпразни я отстранете, от кожата си под същия ъгъл, под който е поставена.
б. Третирайте мястото на инжектиране, като леко притиснете, без да разтривате, парче памук или марля върху мястото и ако е необходимо, поставете залепваща превръзка. Може да се появи леко кървене.
• **Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка.
• **Не** докосвайте иглата и не поставяйте отново капачката.
• **Не** разтривайте мястото на инжектиране.



Фигура Л

12. Изхвърлете предварително напълнената спринцовка

• **Не** поставяйте отново капачката на предварително напълнената спринцовка.

а. Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в специален контейнер за изхвърляне на остри предмети, както е указано от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

б. Тампонът със спирт и опаковката могат да бъдат поставени в битовите отпадъци.

• Винаги съхранявайте предварително напълнената спринцовка и специалния контейнер за остри предмети на място, недостъпно за деца.