ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Humira в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години, при които отговорът към един или повече от модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти (DMARD) е бил недостатъчен. Humira може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо (за ефикасността при монотерапия вж. точка 5.1). Humira не е проучван при пациенти на възраст под 2 години.

Артрит, свързан с ентезит

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

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Увеит при педиатрични пациенти

Humira е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при педиатрични пациенти, навършили 2 години, при които има неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционалната терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

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

Дозировка

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

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

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

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

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

Humira 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.

Артрит, свързан с ентезит

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

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

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

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

Humira 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 Humira при пациенти с плакатен псориазис на възраст от 4 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 3). Humira се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 3. Доза Humira при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

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

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

Ако е показано повторно лечение с Humira, трябва да се следват горните указания за дозиране и продължителност на лечението.

Безопасността на Humira при педиатричните пациенти с плакатен псориазис е оценена в продължение на средно 13 месеца.

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

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

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

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

Пациенти, при които отговорът е незадоволителен, могат да имат полза от повишаване на дозата:
- < 40 kg: 20 mg всяка седмица
- ≥ 40 kg: 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица

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

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

Humira 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.
Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Humira при педиатрични пациенти с увеит на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (Таблица 5). Humira се прилага чрез подкожна инжекция.
При увеит при педиатрични пациенти няма опит в лечението с Humira без съпътстващо лечение с метотрексат.

Таблица 5. Доза Humira при педиатрични пациенти с увеит

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

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

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

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

Humira 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

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

Начин на приложение

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

Humira 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

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

Инфекции

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

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

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Humira, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, прилагането на Humira трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Лекарите трябва да упражнят повишено

внимание, когато обмислят прилагане на Humira при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или с подлежащи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имуносупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции

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

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

Туберкулоза

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

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

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

Във всички, описани по-долу случаи, съотношението полза/риск от лечението трябва да бъде много внимателно обмислено.

Ако се подозира латентна туберкулоза, трябва да се проведе консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, трябва да бъде започнато подходящо лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозна профилактична терапия преди започване на лечението с Humira, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Humira при пациенти с няколко или значими рискови фактори за туберкулоза, независимо от отрицателния тест за туберкулоза и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да бъде потвърдено провеждането на адекватен курс на лечение.

Въпреки профилактичното лечение за туберкулоза, при пациенти, лекувани с Humira се срещат случаи на реактивиране на туберкулоза. Някои пациенти, които са били успешно лекувани за активна туберкулоза, са развили повторно активна туберкулоза, по време на лечение с Humira.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечението с Humira възникнат признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна

инфекция (напр. персистираща кашлица, изтощение/загуба на тегло, леко повишена температура, апатия).

Други опортюнистични инфекции

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

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

Реактивация на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително Humira, е възникнала реактивация на хепатит В. При някои случаи се е стигнало до фатален изход. Пациенти трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с Humira. Консултация с лекар, с опит в лечението на хепатит В, се препоръчва при пациенти, които имат положителен тест за хепатит В инфекция.

Носителите на HBV, които се нуждаят от лечение с Humira, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, Humira трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително Humira, са били свързани с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски доказателства за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражнят повишено внимание при обмисляне прилагането на Humira при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обмисли прекратяване на приема на Humira. Има установена връзка между интермедиерния увеит и демиелинизиращите заболявания на централната нервна система. При пациенти с неинфекциозен интермедиерен увеит трябва да се извършва неврологична оценка преди започването, както и редовно по време на лечението с Humira, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с Humira са съобщавани рядко по време на клиничните проучвания. Не-сериозните алергични реакции, свързани с Humira са нечести по време на клиничните проучвания. Получавани са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия след прилагане на Humira. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Humira трябва незабавно да се преустанови и да се започне съответното лечение.

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с Humira, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т-, В-, NK-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

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

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които фатални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението ≤ 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са били лимфоми. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено завършва фатално. Някои от тези хепатолиенални Т-клетъчни лимфоми, свързани с Humira, са възникнали при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или 6-меркаптопурин с Humira. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Humira (вж. точка 4.8).

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

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

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

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

Хематологични реакции

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

Ваксинации

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

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

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

Застойна сърдечна недостатъчност

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

Автоимунни процеси

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

Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

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

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

Хирургия

Налице е ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с Humira. Ако се планува хирургична интервенция, трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Humira, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Налице е ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават Humira.

Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор към лечението на болестта на Crohn, може да показва наличие на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че Humira не влошава или причинява стриктури.

Хора в старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с Humira пациенти на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока от тази сред пациентите на възраст под 65 години (1,5%). Някои от случаите са с фатален изход. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2100 бременни жени) с раждане на живо дете, с експозиция на адалимумаб, включително повече от 1500 бременности, с експозиция на адалимумаб през първия триместър, които не показват повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Крон (БК), лекувани с адалимумаб поне през първия триместър и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е честотата на големи вродени дефекти. Честотата на бременностите, завършващи с поне едно живородено дете с голям вроден дефект е 6/69 (8,7%) при жените с РА, лекувани с адалимумаб и 5/74 (6,8%) при нелекуваните жени с РА (некоригиран OR 1,31, 95% CI 0,38 – 4,52) и 16/152 (10,5%) при жените с БК, лекувани с адалимумаб и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% CI 0,31 – 4,16). Коригираният OR (отчитащ разликата в изходните стойности) е 1,10 (95% CI 0,45 – 2,73) при комбинирани РА и БК. За вторичните крайни точки спонтанни аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са докладвани случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Humira повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Humira (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Humira е проучван в основни контролирани и отворени проучвания при 9506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и пациенти с аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6089 пациенти, получаващи Humira и 3801 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период.

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

Най-често докладваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синузит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, хеморагия, болка или подуване), главоболие и мускуло-скелетна болка.

Докладвани са сериозни нежелани реакции за Humira. TNF-антагонистите, като Humira засягат имунната система и тяхната употреба може да въздейства върху защитата на тялото срещу инфекции и рак.
Фатални и живото-застрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепатолиенален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на Humira.

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

Педиатрична популация

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

Табличен списък на нежеланите реакции

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

Таблица 6
Нежелани реакции

Системо-органни класове	**Честота**	**Нежелана реакция**
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, 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	Чести	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) доброкачествени неоплазми

Системо-органни класове	Честота	Нежелана реакция
(включително кисти и полипи)*		
	Нечести	Лимфом**, неоплазми на плътните (масивни) органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	Левкемия [1)]
	С неизвестна честота	Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом[1)] Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) [1)]
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза[1)], васкулит
	Редки	Анафилаксия[1)]
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, обезводняване
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, тревожност безсъние
Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипестезия), мигрена, компресия на нервни коренчета

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

Системо-органни класове	Честота	Нежелана реакция
		гастроезофагеална рефлуксна болест, *sicca syndrome* (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата[1)]
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит реактивация на хепатит 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 кръвонасядания (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алопеция[1)], пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване белези
	Редки	Еритема мултиформе[1)], синдром на Stevens-Johnson[1)], ангиоедем[1)], кожен васкулит[1)] лихеноидна кожна реакция[1)]
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозита[1)]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес

Системо-органни класове	Честота	Нежелана реакция
	Редки	Лупус-подобен синдром[1)]
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците, хематурия
	Нечести	Никтурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, фебрилитет[1)]
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кървенето (включително удължаване на активираното парциално тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

* допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8
** включително отворените продължения на проучванията
[1)] включително данни от спонтанни съобщения

Увеит

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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 12,9% от пациентите, лекувани с Humira, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение със 7,2% от пациентите, получили плацебо или активна контрола. Реакциите на мястото на инжектиране, като цяло, не са довели до преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Инфекции

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

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

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

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини по време на клинични проучвания с Humira при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит). В допълнение, не са наблюдавани злокачествени заболявания при 192 педиатрични пациенти с експозиция от 498,1 пациентогодини по време на клинични проучвания с Humira при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациентогодини по време на клинично изпитване с Humira при педиатрични пациенти с хроничен плакатен псориазис. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациенто-години по време на клиничното изпитване с Humira при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основни клинични проучвания на Humira с минимална продължителност от 12 седмици при възрастни пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилитоартрит без рентгенографски данни за АС, псориатичен артрит, псориазис, гноен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1000 пациентогодини сред 5291 лекувани с Humira пациенти *спрямо* честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1000 пациентогодини сред 3444 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 4,0 месеца за Humira и 3,8 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 8,8 (6,0, 13,0) на 1000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,7 (1,4, 5,4) на 1000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е била 0,7 (0,2, 2,7) на 1000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1000 пациентогодини сред контролните пациенти.

При комбиниране на контролираните части от тези проучвания с продължаващите и завършени отворени разширения на проучванията с медианна продължителност от приблизително 3,3 години, обхващащи 6427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните

форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак е приблизително 2,7 на 1000 пациентогодини терапия. Съобщените честоти за немеланомните форми на кожен рак и лимфомите са съответно: приблизително 0,2 и 0,3 на 1000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

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

Автоантитела

При проучвания I - V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания 11,9% от пациентите, лекувани с Humira и 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщили положителни нива в Седмица 24. Само двама от 3441 лекувани с Humira пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориатичен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупус-подобен синдром. Пациентите са се подобрили след преустановяване на лечението. Нито един пациент не е развил лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани Фаза 3 клинични проучвания на Humira при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

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

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

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

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с плакатен псориазис с контролен период от 12 до 24 седмици повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 1,8% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,8% от лекуваните контролни пациенти.

Не е наблюдавано повишение на ALT ≥ 3 x ULN в клиничното изпитване фаза 3 на Humira при педиатрични пациенти с плакатен псориазис.

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

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

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF.

Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC_{50} от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични ефекти

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

Наблюдавано е също бързо понижаване на нивата на CRP, при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит и гноен хидраденит след лечение с Humira. При пациенти с болестта на Crohn е наблюдавано понижаване на броя на клетките, експресиращи маркерите на възпалението в дебелото черво, включително значимо намаление в експресията на TNFα. Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

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

пЮИА-I

Безопасността и ефикасността на Humira е оценена в мултицентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово проучване при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са разделени в две групи, лекувани с МТХ (метотрексат) или нелекувани с МТХ. Пациентите от групата на нелекуваните с метотрексат или никога не са били лекувани с МТХ, или са били изтеглени от лечение с МТХ най-малко две седмици преди прилагане на проучваното лекарство. Пациентите са останали на постоянна доза НСПВС или преднизон (≤ 0,2 mg /kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти са приемали 24 mg/m^2 до максимум от 40 mg Humira през седмица в продължение на 16 седмици. Разпределението на пациентите по възраст и минимална, медианна и максимална доза по време на фазата OL LI е представено в таблица 7.

Таблица 7
Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимумаб по време на фазата OL LI

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

Пациентите, показващи педиатричен отговор 30 по ACR (Американския колеж по радиология) в Седмица 16, са били преценени като подходящи за рандомизиране в двойно-сляпата (DB) фаза и са приемали или Humira 24 mg/m^2 до максимум от 40 mg, или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо ≥30% влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, в ≥ 2 активни стави и

надхвърлящо >30% подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на откритото разширение.

Таблица 8
Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

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

[а] Пед. отговори 30/50/70 по ACR в Седмица 48 са били значимо по-големи от тези при пациентите, лекувани с плацебо
[б] p = 0,015
[в] p = 0,031

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

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

ЮИА-II

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в отворено, многоцентрово проучване при 32 деца (2 - < 4 години или възраст 4 и повече години и тегло <15 kg) с умерен до тежък активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. Пациентите са получили Humira като еднократна доза, чрез подкожно инжектиране 24 mg/m^2 телесна повърхност (BSA) до максимум от 20 mg всяка втора седмица, в продължение на поне 24 седмици. Повечето пациенти, по време на проучването са използвали MTX, като по-рядко се съобщава за едновременна употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

PedACR30 отговорът на 12-тата и 24-тата седмица е съответно 93,5% и 90,0%, като е приложен подхода на наблюдаваните данни. Съотношението на пациентите с PedACR50/70/90 отговор на 12-тата и на 24-тата седмица са съответно 90,3%/61,3%/38,7% и 83,3%/73,3%/36,7%. Сред тези, които са отговорили на лечението (педиатричният ACR30) на 24-тата седмица (n=27 от 30 пациенти), педиатричните ACR30 отговори са поддържани до 60 седмици в OLE фаза при

пациенти, които са получавали Humira през целия период. Като цяло, 20 пациенти са лекувани в продължение на 60 или повече седмици.

Артрит, свързан с ентезит

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

Възрастни с ревматоиден артрит

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

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

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

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

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

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

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

Отговор по ACR

Процентът на лекуваните с Humira пациенти, достигнали отговор 20, 50 и 70 по ACR е бил постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за прилагането на Humira 40 mg през седмица са обобщени в таблица 9.

Таблица 9
Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания
(процент пациенти)

Отговор	Проучване I на РА[a**]		Проучване II на РА[a**]		Проучване III на РА[a**]	
	Плацебо/ МТХ[в] n=60	Humira[б]/МТХ[в] n=63	Плацебо n=110	Humira[б] n=113	Плацебо/ МТХ[в] n=200	Humira[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] В проучване I на РА до 24 седмици, в проучване II до 26 седмици, и в проучване III на РА - до 24 и 52 седмици.
[Б.] 40 mg Humira прилагани през седмица
[в] МТХ= метотрексат
**p < 0,01, Humira *спрямо* плацебо

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

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

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

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

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани с метотрексат, комбинираната терапия с Humira и метотрексат е довела до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с Humira, в Седмица 52, като отговорите са били запазени в Седмица 104 (вж. таблица 10).

Таблица 10
Отговори по ACR в проучване V на РА
(процент пациенти)

Отговор	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	p-стойност[а]	p-стойност[б]	p-стойност[в]
ACR 20						
Седмица 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Седмица 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Седмица 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Седмица 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Седмица 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Седмица 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

а. p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
б. p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
в. p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията Humira и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

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

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

Рентгенологичен отговор

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

прогресия в 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 11).

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

Таблица 11
Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

	Плацебо/ MTX[а]	Humira/MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX-Humira/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% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и Humira
[в]въз основа на ранков анализ
[г]Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (вж. таблица 12).

Таблица 12
Средни рентгенологични промени в Седмица 52 при проучване V на РА

	MTX n=257 (95% доверителен интервал)	Humira n=274 (95% доверителен интервал)	Humira/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 чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[b] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[в] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney

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

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

Качество на живот и физическа активност

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

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

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

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

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

Таблица 13: Резултати за ефикасност при педиатричен плакатен псориазис след 16 седмици

	MTX[а] N=37	Humira 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, Humira 0,8 mg/kg спрямо MTX [в] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg спрямо MTX		

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

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

Плакатен псориазис при възрастни

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

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

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

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

В проучвания I и II на псориазис, първична крайна точка е бил процентът пациенти, които са достигнали отговор 75 по PASI от изходното ниво, в Седмица 16 (вж. таблици 14 и 15).

Таблица 14
Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати от ефикасността след 16 седмици

	Плацебо N=398 n (%)	**Humira 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: Чисто/минимално	17 (4,3)	506 (62,2)[б]
[а] Процентът пациенти, достигнали PASI 75 отговор, са изчислени като коригирана по центъра честота [б] p < 0,001, Humira спрямо Плацебо		

Таблица 15
Ps Проучване II (CHAMPION) - Резултати за ефикасност след 16 седмици

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

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

Общо 233 респондери с PASI 75 на Седмица 16 и Седмица 33 са получили непрекъсната терапия с Humira за 52 седмици в Проучване I и са продължили с открито лечение с Humira в откритото продължение на клиничното изпитване. Честотата на отговор PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“ при тези пациенти е съответно 74,7% и 59,0% след още 108 седмици открита терапия (общо 160 седмици). В анализа, при който всички пациенти, които са отпаднали от проучването поради нежелани лекарствени реакции или липса на ефикасност, или чиято доза е повишена, са били разглеждани за такива без отговор, отговор 75 по PASI и отчетливата или минимална честота на отговор по PGA при тези пациенти са били, съответно 69,6% и 55,7%, след допълнително 108 седмично открито лечение (общо 160 седмици).

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

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

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

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

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg Humira, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с Humira за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноктите включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж Таблица16). Humira показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата (BSA≥10% (60% от пациентите) и BSA<10% и ≥5% (40% от пациентите)).

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

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

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

В Седмица 4, участниците са рандомизирани 1:1, въз основа на телесното си тегло или по време на ниската доза или по време на стандартната доза на поддържащата схема, както е показано в таблица 17.

Таблица 17
Поддържаща схема

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

Резултати за ефикасност

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

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скора с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 18. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 19.

Таблица 18
Педиатрично проучване на CD
PCDAI Клинична ремисия и Отговор

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

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

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

[1] p стойност за Стандартната доза *спрямо* Ниската доза.
[2] Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена само в Седмица 26 или след нея по преценка на изследователя, ако пациентът изпълнява критерия за клиничен отговор
[3] определена като затваряне на всички фистули, които са първоначално установени за поне 2 последователни визити след изходно ниво

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

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

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

Болест на Crohn при възрастни

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени при над 1500 пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Едновременно са допускани постоянни дози от аминосалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите са продължили да получават най-малко едно от тези лекарства.

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

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

В таблица 20 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

Таблица 20
Индукция на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

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

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

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

В Седмица 4 на проучване III на CD, при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в Седмица 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в таблица 21. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

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

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

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

* p < 0,001 за чифтните сравнения на съотношенията Humira *спрямо* плацебо
** p < 0,02 за чифтните сравнения на процентите на Humira *спрямо* плацебо
[a] от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

Качество на живот

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

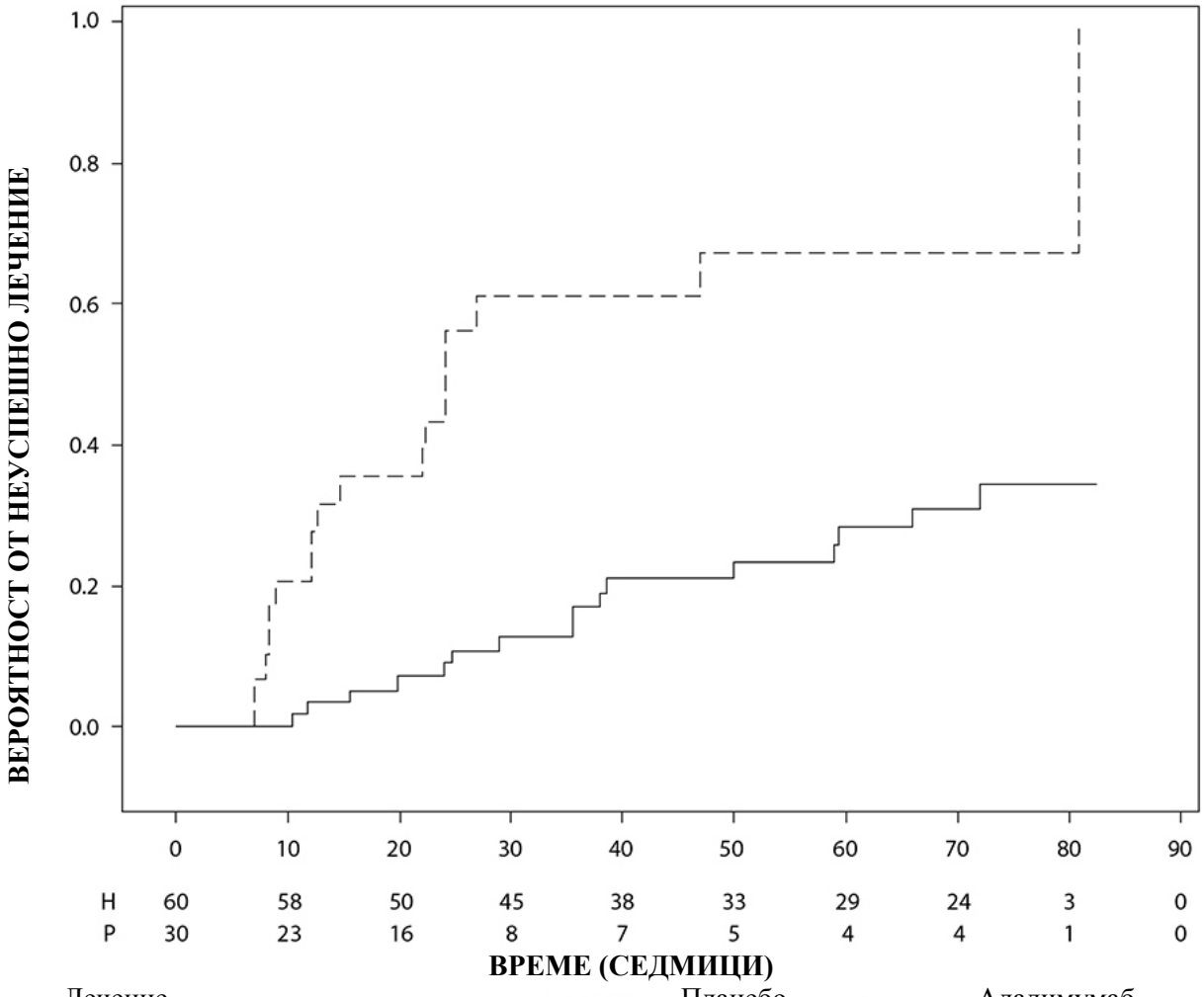
(ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с основната си доза метотрексат.

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

Клиничен отговор

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

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



Забележка: P = плацебо (брой в риск); H = HUMIRA (брой в риск).

Увеит при възрастни

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите са получавали плацебо или Humira в начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Разрешени са били съпътстващи стабилни дози от един небиологичен имуносупресор.

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

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

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

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с Humira, спрямо пациентите, получаващи плацебо (вж. таблица 22). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на Humira върху на степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. Фигура 2).

Таблица 22
Време до неуспех от лечението при проучвания UV I и UV II

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

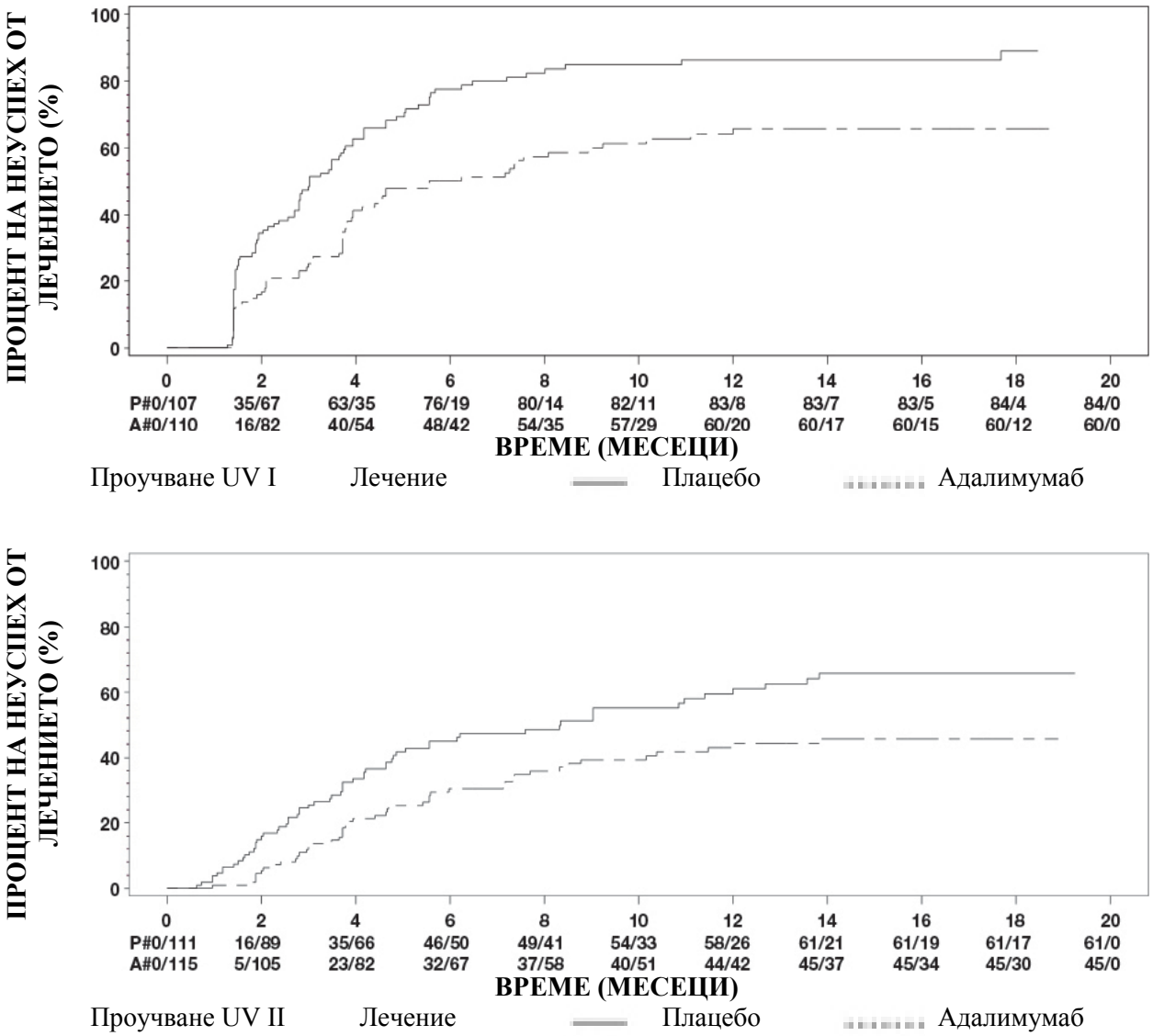
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I), или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

[a] КР (коефициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни рискове с отчитане на лечението като фактор.

[b] Двустранна *P*-стойност от log-rank тест.

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

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



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

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

От 417 пациенти, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 46 пациента се считат за неподходящи за участие (напр. развили са вторични усложнения на диабетната ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 371 пациенти, 276 годни за оценка пациенти са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 222 (80,4%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, AC клетки степен ≤ 0,5+, VH степен ≤ 0,5+), които приемат кортикостероид с доза ≤ 7,5 mg дневно и 184 (66,7 %) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява, или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,4% от очите на седмица 78. Сред пациентите, които

прекратяват участието си преди седмица 78, 11% са прекратили поради нежелани събития, а 5% – поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

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

Имуногенност

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

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, нивото на антителата срещу адалимумаб след възобновеното лечение (11 от 482 участници, 2,3%) е било сходно с нивото на антителата, наблюдавано преди прекратяване на лечението (11 от 590 участници, 1,9%).

При пациентите с умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn 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 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

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Humira в една или повече подгрупи на педиатричната популация при улцерозен колит, вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

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

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

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

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

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в открито проучване в Седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло от 40 kg. В Седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица) в групи на поддържащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната стойност (±SD) на най-ниските концентрации на серумния адалимумаб, постигнати в Седмица 4 са 15,7 ± 6.6 μg/ml за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и 10,6 ± 6.1 μg/ml за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

За пациентите, които са останали на рандомизираната си терапия, средните стойности (±SD) на най-ниските концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били 9,5 ± 5,6 μg/ml за групата на стандартна доза и 3,5 ± 2,2 μg/ml за групата на ниска доза. Средните най-ниски концентрации са се задържали при пациентите, които са продължили да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на прилагане през седмица до схема на прилагане всяка седмица, 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 пациенти с педиатричен увеит се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Няма данни за клинична експозиция при прилагане на натоварваща доза при деца под 6 години. Прогнозните експозиции показват, че при отсъствие на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално повишаване на системната експозиция.

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

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

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

Възрастни

След подкожно приложение на еднократна доза от 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след еднократна подкожна доза от 40 mg, е била 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е варирал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е варирал между 5 и 6 литра, а средния полуживот в терминална фаза е било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е варирала от 31 до 96% от тази в серума.

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

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

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

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

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

Елиминиране

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

Чернодробно или бъбречно увреждане

Humira не е била проучвана при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
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

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Една предварително напълнената спринцовка Humira може да се съхранява при температура до максимум 25°C за период до 14 дни. Спринцовката трябва да бъде защитена от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 14-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Humira 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (стъкло тип I) с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки с:
- 2 предварително напълнени спринцовки (0,2 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/022

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

Дата на първо разрешаване: 08 септември 2003 г.
Дата на последно подновяване: 08 септември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка единична доза във флакон от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор(инжекция)

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Humira в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години, при които отговорът към един или повече от модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти (DMARD) е бил недостатъчен. Humira може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо (за ефикасността при монотерапия вж. точка 5.1). Humira не е проучван при пациенти на възраст под 2 години.

Артрит, свързан с ентезит

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

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Гноен хидраденит при юноши

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

Увеит при педиатрични пациенти

Humira е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при педиатрични пациенти, навършили 2 години, при които има неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционалната терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

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

Дозировка

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2- годишна възраст

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

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

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

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

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

Humira 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.

Артрит, свързан с ентезит

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

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

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

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

Humira 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 Humira при пациенти плакатен псориазис на възраст от 4 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 3). Humira се прилага през седмица чрез подкожна инжекция.

Таблица 3. Доза Humira при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

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

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

Ако е показано повторно лечение с Humira, трябва да се следват горните указания за дозиране и продължителност на лечението.

Безопасността на Humira при педиатричните пациенти с плакатен псориазис е оценена в продължение на средно 13 месеца.

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

Humira 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.

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

Няма клинични изпитвания с Humira при пациенти в юношеска възраст с гноен хидраденит (ГХ).

Дозировката на Humira при тези пациенти е била определена на база фармакокинетично моделиране и симулация (вж. точка 5.2).

Препоръчителната доза Humira е 80 mg в седмица 0, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1, прилагани чрез подкожна инжекция.

При пациенти в юношеска възраст с неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица може да се обмисли увеличение на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Humira 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.

Увеит при педиатрични пациенти

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

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

Таблица 5. Доза Humira при педиатрични пациенти с увеит

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

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

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

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

Humira 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

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

Начин на приложение

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

Humira 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

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

Инфекции

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

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

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

Сериозни инфекции

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

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

Туберкулоза

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

Преди започване на лечението с Humira всички пациенти трябва да се оценят както за активна, така и за неактивна ("латентна") туберкулозна инфекция. Тази оценка трябва да включва подробна медицинска оценка на пациентите с анамнеза на за туберкулоза или възможна предхождаща експозиция на хора с активна туберкулоза и предхождаща и/или настояща

имуносупресивна терапия. При всички пациенти трябва да се проведат съответните скринингови изследвания, т.е. туберкулинов кожен тест и рентгенография на гръден кош (може да се приложат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези изследвания и резултатите от тях да бъдат записани в сигналната карта на пациента. На предписващите се напомня за риска от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани.

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

Във всички, описани по-долу случаи, съотношението полза/риск от лечението трябва да бъде много внимателно обмислено.

Ако се подозира латентна туберкулоза, трябва да се проведе консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, трябва да бъде започнато подходящо лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозна профилактична терапия преди започване на лечението с Humira, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Humira при пациенти с няколко или значими рискови фактори за туберкулоза, независимо от отрицателния тест за туберкулоза и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да бъде потвърдено провеждането на адекватен курс на лечение.

Въпреки профилактичното лечение за туберкулоза, при пациенти, лекувани с Humira се срещат случаи на реактивиране на туберкулоза. Някои пациенти, които са били успешно лекувани за активна туберкулоза, са развили повторно активна туберкулоза, по време на лечение с Humira.

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

Други опортюнистични инфекции

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

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

Реактивация на хепатит В

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

Носителите на HBV, които се нуждаят от лечение с Humira, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, Humira трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително Humira, са били свързани с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски доказателства за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражнят повишено внимание при обмисляне прилагането на Humira при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обмисли прекратяване на приема на Humira. Има установена връзка между интермедиерния увеит и демиелинизиращите заболявания на централната нервна система. При пациенти с неинфекциозен интермедиерен увеит трябва да се извършва неврологична оценка преди започването, както и редовно по време на лечението с Humira, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с Humira са съобщавани рядко по време на клиничните проучвания. Не-сериозните алергични реакции, свързани с Humira са нечести по време на клиничните проучвания. Получавани са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия след прилагане на Humira. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Humira трябва незабавно да се преустанови и да се започне съответното лечение.

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с Humira, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т-, В-, NK-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

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

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които фатални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението ≤ 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са били лимфоми. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено завършва фатално. Някои от тези хепатолиенални Т-клетъчни лимфоми, свързани с Humira, са възникнали при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или 6-меркаптопурин с Humira. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Humira (вж. точка 4.8).

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

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

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

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

Хематологични реакции

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

Ваксинации

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

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

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

Застойна сърдечна недостатъчност

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

Автоимунни процеси

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

Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

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

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

Хирургия

Налице е ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с Humira. Ако се планува хирургична интервенция трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Humira, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Налице е ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават Humira.

Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор към лечението на болестта на Crohn, може да показва наличие на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че Humira не влошава или причинява стриктури.

Хора в старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с Humira пациенти на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока от тази сред пациентите на възраст под 65 години (1,5%). Някои от случаите са с фатален изход. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 0,8 ml, т.е. на практика не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2100) бременни жени с раждане на живо дете с експозиция на адалимумаб, включително повече от 1500 бременности, с експозиция на адалимумаб през първия триместър, които не показват повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Крон (БК), лекувани с адалимумаб поне през първия триместър и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е честотата на големи вродени дефекти. Честотата на бременностите, завършващи с поне едно живородено дете с голям вроден дефект е 6/69 (8,7%) при жените с РА, лекувани с адалимумаб и 5/74 (6,8%) при нелекуваните жени с РА (некоригиран OR 1,31, 95% CI 0,38 – 4,52) и 16/152 (10,5%) при жените с БК, лекувани с адалимумаб и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% CI 0,31 – 4,16). Коригираният OR (отчитащ разликата в изходните стойности) е 1,10 (95% CI 0,45 – 2,73) при комбинирани РА и БК. За вторичните крайни точки спонтанни аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между

лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са докладвани случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Humira повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Humira (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Humira е проучван в основни контролирани и отворени проучвания при 9 506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и пациенти с аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6 089 пациенти, получаващи Humira и 3 801 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период.

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

Най-често докладваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синузит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, хеморагия, болка или подуване), главоболие и мускуло-скелетна болка.

Докладвани са сериозни нежелани реакции за Humira. TNF-антагонистите, като Humira засягат имунната система и тяхната употреба може да въздейства върху защитата на тялото срещу инфекции и рак. Фатални и живото-застрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепато-спленален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на Humira.

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

Педиатрична популация

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е преставен по системо-органни класове и честота в таблица 3 по-долу: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системо-органни класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 6
Нежелани реакции

Системо-органни класове	**Честота**	**Нежелана реакция**
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, 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**, неоплазми на плътните (масивни) органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	Левкемия [1)]
	С неизвестна честота	Хепато-спленален Т-клетъчен лимфом[1]) Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) [1)]
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)

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

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

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

Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кървенето (включително удължаване на активираното парциално тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

*допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8
**включително отворените продължения на проучванията
[1)] включително данни от спонтанни съобщения

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност при пациенти с ГХ, лекувани с Humira ежеседмично, е в съответствие с познатия профил на безопасност на Humira.

Увеит

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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 12,9% от пациентите, лекувани с Humira, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение със 7,2% от пациентите, получили плацебо или активна контрола. Реакциите на мястото на инжектиране, като цяло, не са довели до преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Инфекции

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

Честотата на сериозните инфекции е била 0,04 на пациенто-година при пациентите, лекувани с Humira и 0,03 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола.

В контролираните и отворени проучвания при деца и възрастни с Humira са докладвани сериозни инфекции (включително фатални инфекции, които са възникнали рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или екстрапулмонална хистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистис, кандидоза, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите с туберкулоза са възникнали през

първите осем месеца след започване на лечението и може да отразяват повторна поява на латентното заболяване.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини по време на клинични проучвания с Humira при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит). В допълнение, не са наблюдавани злокачествени заболявания при 192 педиатрични пациенти с експозиция от 498,1 пациентогодини по време на клинични проучвания с Humira при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациенто-години, по време на клинично изпитване с Humira, при педиатрични пациенти с хроничен плакатен псориазис. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациенто-години по време на клиничното изпитване с Humira при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основни клинични проучвания на Humira с минимална продължителност от 12 седмици при възрастни пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилитоартрит без рентгенографски данни за АС, псориатичен артрит, псориазис, гноен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациентогодини сред 5 291 лекувани с Humira пациенти *спрямо* честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациентогодини сред 3 444 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 4,0 месеца за Humira и 3,8 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,7 (1,4, 5,4) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е била 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти.

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

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Съобщените честоти за немеланомните форми на кожен рак и лимфомите са, съответно, приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

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

Автоантитела

При проучвания I - V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания 11,9% от

пациентите, лекувани с Humira и 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщили положителни нива в Седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с Humira пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориатичен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупус-подобен синдром. Пациентите са се подобрили след преустановяване на лечението. Нито един пациент не е развил лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани Фаза 3 клинични проучвания на Humira при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

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

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

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

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira, при пациенти с плакатен псориазис с контролен период от 12 до 24 седмици, настъпва повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) при 1,8% от лекуваните пациенти с Humira и при 1,8% от лекуваните контролни пациенти.

Не е наблюдавано повишение на ALT ≥ 3 x ULN в клиничното изпитване фаза 3 на Humira при педиатрични пациенти с плакатен псориазис.

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

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

За всички показания в клиничните проучвания пациентите с повишени ALT са били асимптоматични, като в повечето случаи повишението е било преходно и е отшумяло при

продължаване на терапията. Въпреки това, съществуват пост-маркетингови съобщения за чернодробна недостатъчност, както и за по-малко тежки чернодробни нарушения, които могат да предхождат чернодробната недостатъчност, като хепатит, включително автоимунен хепатит при пациенти, получаващи адалимумаб.

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF.

Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC_{50} от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични свойства

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

Наблюдавано е също бързо понижаване на нивата на CRP, при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит и гноен хидраденит след лечение с Humira. При пациенти с болестта на Crohn е наблюдавано понижаване на броя на клетките, експресиращи маркерите на възпалението в дебелото черво, включително значимо

намаление в експресията на TNFα. Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

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

пЮИА-I

Безопасността и ефикасността на Humira е оценена в мултицентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелно - групово проучване при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са разделени в две групи, лекувани с МТХ (метотрексат) или нелекувани с МТХ. Пациентите от групата на нелекуваните с метотрексат или никога не са били лекувани с МТХ или са били изтеглени от лечение с МТХ най-малко две седмици преди прилагане на проучваното лекарство. Пациентите са останали на постоянна доза НСПВС или преднизон (≤ 0,2 mg /kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти са приемали 24 mg/m^2 до максимум от 40 mg Humira през седмица в продължение на 16 седмици. Разпределението на пациентите по възраст и минимална, медианна и максимална доза по време на фазата OL LI е представено в таблица 7.

Таблица 7
Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимумаб по време на фазата OL LI

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

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

Таблица 8
Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

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

[а] Пед. отговори 30/50/70 по ACR в Седмица 48 са били значимо по-големи от тези при пациентите, лекувани с плацебо
[б] p = 0,015
[в] p = 0,031

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

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

ЮИА-II

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в отворено, многоцентрово проучване при 32 деца (2-<4 години или възраст 4 и повече години и тегло <15 kg) с умерен до тежък активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. Пациентите са получили Humira като еднократна доза, чрез подкожно инжектиране 24 mg/m^2 телесна повърхност (BSA) до максимум от 20 mg всяка втора седмица, в продължение на поне 24 седмици. Повечето пациенти, по време на проучването са използвали MTX, като по-рядко се съобщава за съпътстваща употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

PedACR30 отговора на 12-тата и 24-тата седмица е съответно 93,5% и 90,0%, като е приложен подхода на наблюдаваните данни. Съотношението на пациентите с PedACR50/70/90 отговор на 12-тата и на 24 –тата седмица са съответно 90,3%/61,3%/38,7% и 83,3%/73,3%/36,7%. Сред тези, които са отговорили на лечението (педиатричният ACR30) на 24 –тата седмица (n=27 от 30 пациенти), педиатричните ACR30 отговори са поддържани до 60 седмици в OLE фаза при пациенти, които са получавали Humira през целия период. Като цяло, 20 пациенти са лекувани в продължение на 60 или повече седмици.

Артрит, свързан с ентезит

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

Възрастни с ревматоиден артрит

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

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

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

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

Проучване IV на РА е оценявало главно безопасността при 636 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години. На пациентите е било позволено или да не бъдат лекувани досега с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти, или да останат на предшестващото си ревматологично

лечение при условие, че то е било стабилно за минимум 28 дни. Леченията включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлороквин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са били рандомизирани за прилагане на 40 mg Humira или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

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

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

Отговор по ACR

Процентът на лекуваните с Humira пациенти, достигнали отговор 20, 50 и 70 по ACR е бил постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за прилагането на Humira 40 mg през седмица са обобщени в таблица 9.

Таблица 9 Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания (процент пациенти)

Отговор	Проучване I на РА[а**]		Проучване II на РА[а**]		Проучване III на РА[а**]	
	Плацебо/ МТХ[в] n=60	Humira[б]/ МТХ[в] n=63	Плацебо n=110	Humira[б] n=113	Плацебо/ МТХ[в] n=200	Humira[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	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%		
6 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	9,5%	39,1%
12 месеца					9,5%	41,5%
ACR 70	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%		
6 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	2,5%	20,8%
12 месеца					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 Humira прилагани през седмица
[в] МТХ= метотрексат
[**] $p < 0,01$, Humira *спрямо* плацебо

В проучвания I-IV на РА, всички индивидуални компоненти на критериите на отговора по ACR (брой на напрегнатите и оточни стави, оценка на лекаря и пациента за активността на заболяването и болката, резултати за индекса на инвалидизация (от Въпросника за оценка на здравето, Health Assessment Questionnaire, HAQ) и стойности на С-реактивния протеин

(в mg/dl)) са били подобрени в седмици 24 или 26, в сравнение с плацебо. В проучване III на РА тези подобрения са се задържали до 52 седмица.

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

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

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

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани с метотрексат, комбинираната терапия с Humira и метотрексат е довела до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с Humira, в Седмица 52, като отговорите са били запазени в Седмица 104 (вж. таблица 10).

Таблица 10 Отговори по ACR в проучване V на РА (процент пациенти)

Отговор	**MTX n=257**	**Humira n=274**	**Humira/MTX n=268**	**p-стойност[а]**	**p-стойност[б]**	**p-стойност[в]**
ACR 20						
52 седмица	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 седмица	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 седмица	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104 седмица	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 седмица	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 седмица	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

В Седмица 52, 42,9% от пациентите, които са получавали комбинирана терапия с Humira/метотрексат са достигнали клинична ремисия (DAS28 (CRP) < 2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи

монотерапия с Humira. Комбинираната терапия с Humira/метотрексат е била клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат (p < 0,001) и монотерапията с Humira (p < 0,001) за постигане на по-ниско болестно състояние при пациентите с наскоро диагностициран умерено до тежко изразен ревматоиден артрит. Отговорът в двете рамена на монотерапия е бил сходен (p = 0,447).
От 342 пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с Humira или комбинирана терапия с Humira/метотрексат, които са взели участие в откритото продължение на проучването, 171 пациенти са завършили 10-годишното лечение с Humira. От тях за 109 пациенти (63,7%) се докладва ремисия на 10-тата година.

Рентгенологичен отговор

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

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

Таблица 11. Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

	Плацебо/ MTX[а]	Humira/MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX-Humira/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% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и Humira
[в]въз основа на ранков анализ
[г]Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (вж. таблица 12).

Таблица 12. Средни рентгенологични промени в Седмица 52 при проучване V на РА						
	MTX n=257 (95% доверителен интервал)	Humira n=274 (95% доверителен интервал)	Humira/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 чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[б] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[в] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

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

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

Качество на живот и физически функции

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

В проучване III на РА, повечето пациенти, при които е постигнато подобрение във физическата функция и са продължили лечението, подобрението се е задържало до Седмица 520 (120

месеци) на откритото лечение. Подобрение в качеството на живот е било отчитано до Седмица 156 (36 месеца), като подобрението се е задържало през цялото това време.

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

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

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

Таблица 13: Резултати за ефикасност при педиатричен плакатен псориазис след 16 седмици

	MTX[а] N=37	Humira 0,8 mg/kg през седмица N=38
[б]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Чисто/минимално[в]	15 (40,5%)	23 (60,5%)
[а] MTX = метотрексат [б] P=0,027, Humira 0,8 mg/kg спрямо MTX [в] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg спрямо MTX		

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

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

Плакатен псориазис при възрастни

Безопасността и ефикасността на Humira са проучвани при възрастни пациенти с хроничен плакатен псориазис (засягане ≥ 10% BSA и PASI ≥ 12 или ≥ 10), които са кандидати за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, двойнослепи проучвания. 73% от пациентите, включени в проучванията I и II, са получили предшестваща системна терапия или фототерапия. Безопасността и ефикасността на Humira са проучени и при възрастни пациенти с умерен до тежък хроничен псориазис с плаки в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата, които

са били кандидати за системна терапия в рандомизирано двойносляпо проучване (Проучване III на псориазис).

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

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

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

В Проучване I и II на псориазис първичната крайна точка е процентът пациенти, които на Седмица 16 достигат PASI 75 отговор в сравнение с изходното ниво (виж Таблици 14 и 15).

Таблица 14
Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати от ефикасността след 16 седмици

	Плацебо N=398 n (%)	**Humira 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: Чисто/минимално	17 (4,3)	506 (62,2)[б]
[а] Процентът пациенти, достигнали PASI 75 отговор, са изчислени като коригирана по центъра честота [б] p<0,001, Humira спр. плацебо		

Таблица 15
Ps Проучване II (CHAMPION) Резултати от ефикасността след 16 седмици

	Плацебо N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Humira 40 mg през седмица N=108 n (%)**
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [а, б]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [в, г]

PGA: Чисто/минимално	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [а, б]
[а] p<0,001 Humira спр. плацебо [б] p<0,001 Humira спр. метотрексат [в] p<0,01 Humira спр. плацебо [г] p<0,05 Humira спр. метотрексат			

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

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

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

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

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

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

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg Humira, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с Humira за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноките включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж Таблица 16). Humira показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата (BSA≥10% (60% от пациентите) и BSA<10% и ≥5% (40% от пациентите)).

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

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

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

Гноен хидраденит при юноши

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

Гноен хидраденит при възрастни

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

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

пациентите, които са получавали Humira през период А, са били повторно рандомизирани през период Б в 1 от 3-те групи лечение (Humira 40 mg всяка седмица, Humira 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациентите, които са били рандомизирани на плацебо през период А, са получавали Humira 40 mg всяка седмица в период Б.

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

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

Клиничен отговор

Намаляването на възпалителните лезии и предотвратяването на влошаването на абсцесите и дренирането на фистулите са оценени с помощта на Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR; поне 50% намаление на общия брой абсцеси и възпалителни възли, без увеличение на броя на абсцесите и без увеличение на броя дренириращи фистули в сравнение с изходното ниво). Намаляване на свързаната с ГХ кожна болка е оценена с помощта на числова скала за оценка при пациенти, които са влезли в проучването с първоначален изходен резултат 3 или по-голям, по скала от 11 точки.

Значително по-висок процент от пациентите, лекувани с Humira, в сравнение с тези на плацебо, постигат HiSCR в седмица 12. Значително по-висок процент от пациентите в проучването HS-II имат клинично значимо намаление на свързаната с ГХ кожна болка в седмица 12 (вж. Таблица 17). Пациентите, лекувани с Humira, имат значително намален риск от обостряне на заболяването по време на началните 12 седмици от лечението.

Таблица 17: Резултати за ефикасност след 12 седмици, проучвания HS I и II

	Проучване HS I		**Проучване HS II**	
	Плацебо	**Humira 40 mg всяка седмица**	**Плацебо**	**Humira 40 mg всяка седмица**
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%) ***

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

[а] Сред всички рандомизирани пациенти.

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

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

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

При пациенти на лечение с Humira 40 mg всяка седмица, които са с поне частичен отговор в 12 седмица, степента на HiSCR в седмица 36 е била по-висока при тези от тях, които продължават с Humira всяка седмица, отколкото при пациентите, при които честотата на приложение е намалена до през седмица, или при тези, при които лечението е прекратено (вж. Таблица 18).

Таблица 18: Дял на пациентите[а], постигнали HiSCR[б] в седмици 24 и 36 след назначаване в седмица 12 на лечение с Humira всяка седмица

	Плацебо (оттегляне на лечението) N = 73	**Humira 40 mg през седмица N = 70**	**Humira 40 mg всяка седмица N = 70**
Седмица 24	24 (32,9%)	36 (51,.4%)	40 (57,1%)
Седмица 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 55,7%)

[а] Пациенти с поне частичен отговор на Humira 40 mg всяка седмица след 12 седмици лечение.

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

Сред пациентите, които са имали поне частичен отговор в седмица 12 и които са получавали продължителна терапия с Humira всяка седмица, степента на HiSCR в седмица 48 е 68,3%, а в седмица 96 - 65,1%. Дългосрочното лечение с Humira 40 mg седмично за 96 седмици не установява нови находки, свързани с безопасността.

Сред пациентите, чието лечение с Humira е било прекратено в седмица 12 на проучванията HS-I и HS-II, степента на HiSCR 12 седмици след повторно въвеждане на Humira 40 mg всяка седмица се връща на нива, близки до тези, наблюдавани преди прекратяването (56,0%).

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

В Седмица 4, участниците са рандомизирани 1:1, въз основа на телесното си тегло или по време на ниската доза или по време на стандартната доза на поддържащата схема, както е показано в таблица 19.

Таблица 19 Подържаща схема		
Тегло на пациента	**Ниска доза**	**Стандартна доза**
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

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

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скора с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 20. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 21.

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

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

[1] p стойност за Стандартната доза *спрямо* Ниската доза.

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

[3] определена като затваряне на всички фистули, които са първоначално установени за поне 2 последователни визити след изходно ниво

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

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

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

Болест на Crohn при възрастни

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

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

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

В таблица 22 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

Таблица 22
Индукция на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

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

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

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

В Седмица 4 на проучване III на CD, при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в Седмица 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в таблица 23. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

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

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

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

* $p < 0,001$ за чифтните сравнения на процентите на Humira *спрямо* плацебо
** $p < 0,02$ за чифтните сравнения на процентите на Humira *спрямо* плацебо
[a] от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

Качество на живот

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

Увеит при педиатрични пациенти

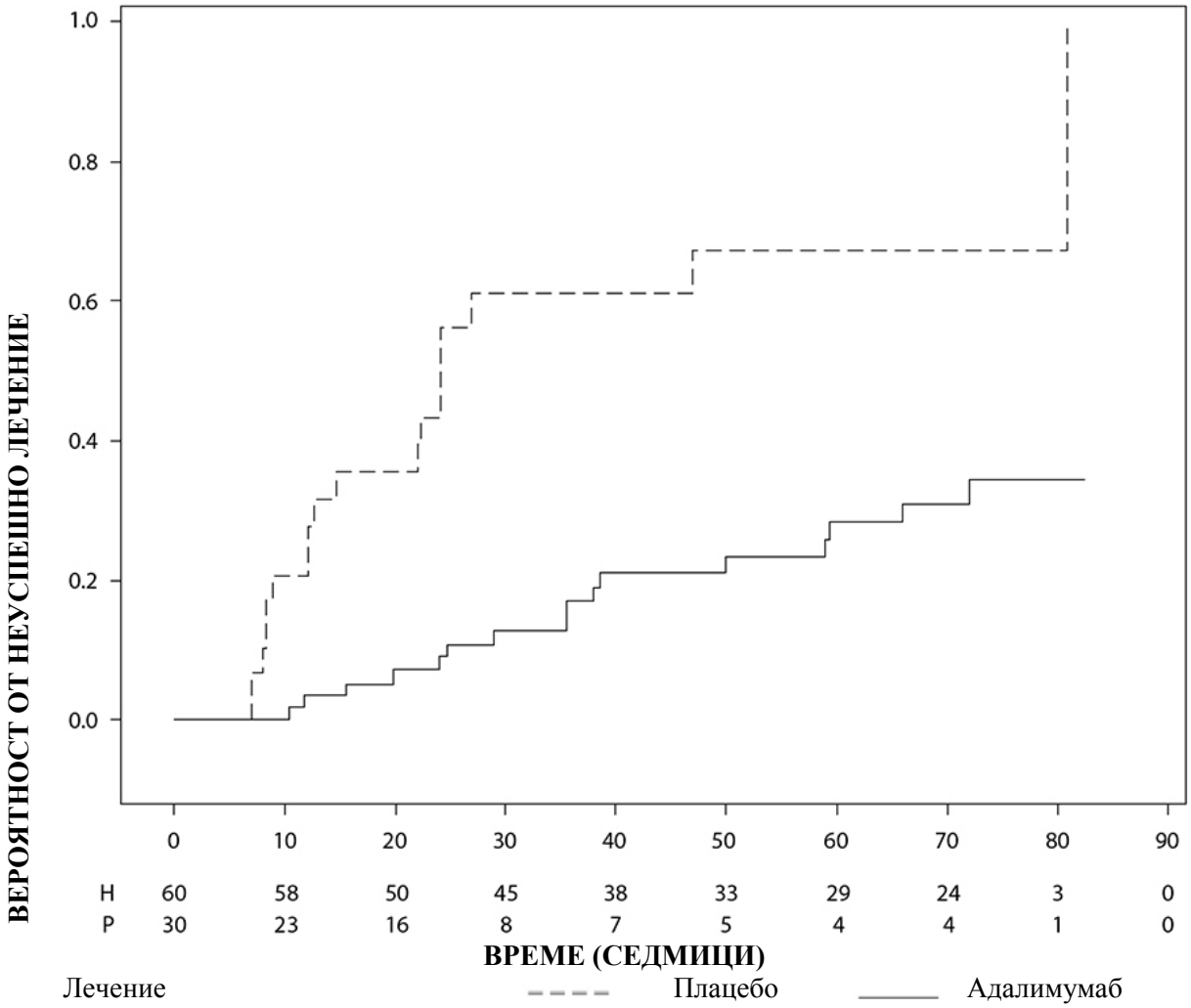
Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са приемали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с основната си доза метотрексат.

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

Клиничен отговор

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

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



Забележка: P = плацебо (брой в риск); H = HUMIRA (брой в риск).

Увеит при възрастни

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен заден и панувеит, с изключение на пацеинти с изолиран преден увеит, при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите са получавали плацебо или Humira в начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Разрешени са били съпътстващи установени дози от един небиологичен имуносупресор.

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

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

Първичната крайна точка на ефикасност при двете проучвания е „времето до неуспех от лечението“. Неуспехът от лечението се определя като многокомпонентен резултат, базиран на

възпалителни хориоретинални и/или възпалителни лезии на съдовете на ретината лезии, степен на възпаление на предната очна камера (AC), степен на влошена прозрачност на стъкловидното тяло (VH) и най-добре коригираната зрителна острота (BCVA).

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с Humira, спрямо пациентите, получаващи плацебо (вж. Таблица 24). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на Humira по отношение на степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. Фигура 2).

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

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

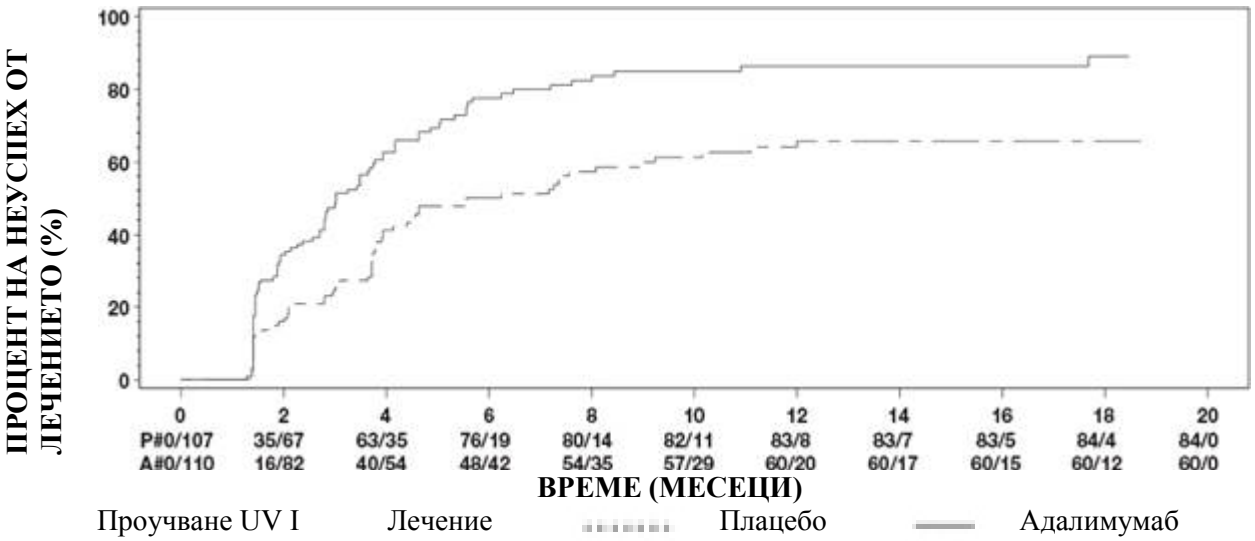
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

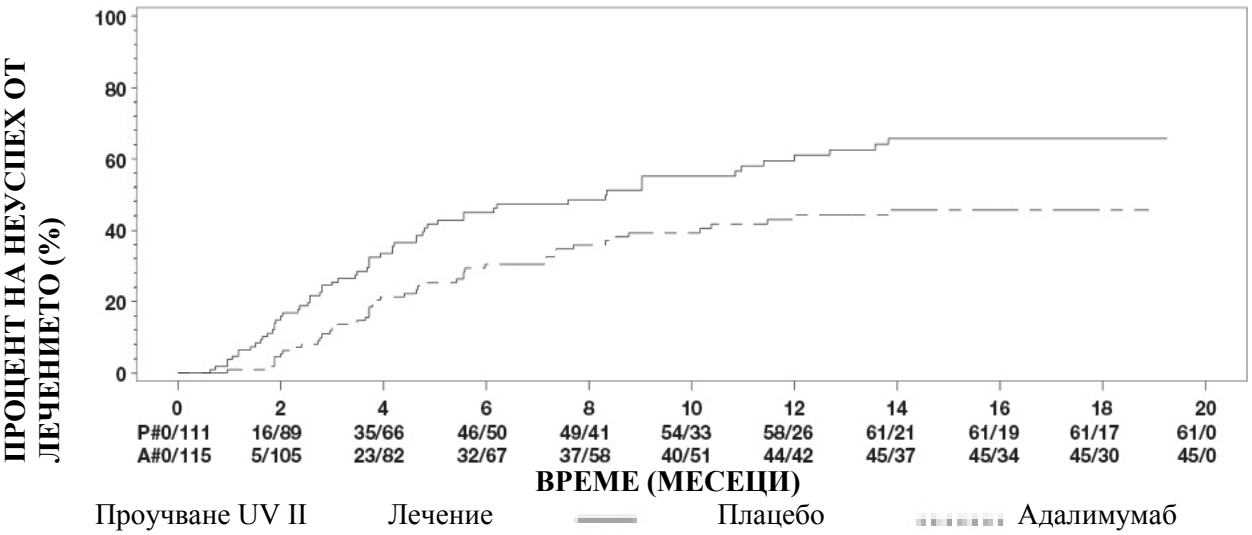
[е] КР (коефициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни рискове с отчитане на лечението като фактор.

[ж] Двустранна *P*-стойност от log-rank тест.

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

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





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

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

От 417 пациенти, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 46 пациента се считат за неподходящи за участие (напр. развили са вторични усложнения на диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 371 пациенти, 276 годни за оценка пациенти са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 222 (80,4%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, AC клетки степен ≤ 0,5+, VH степен ≤ 0,5+), които приемат кортикостероид с доза ≤ 7,5 mg дневно и 184 (66,7 %) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,4% от очите на седмица 78. Сред пациентите, които прекратяват участието си преди седмица 78, 11% са прекратили поради нежелани събития, а 5% - поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

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

Имуногенност

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

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 на възраст от 2 до 4 години или 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 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% (58/1 053) 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 пациентите с педиатричен псориазис анти-адалимумаб антитела са открити при 5/38 лица (13%), лекувани с монотерапия с 0,8 mg/kg адалимумаб.

При възрастните пациенти с псориазис, анти-адалимумаб антитела са открити при 77/920 лица (8,4%), лекувани с монотерапия с адалимумаб.

При възрастни пациенти с плакатен псориазис на продължителна монотерапия с адалимумаб, които са участвали в проучване с прекратяване на лечението и възобновяване на лечението, нивото на антителата срещу адалимумаб след възобновеното лечение (11 от 482 участници, 2,3%) е било сходно с нивото на антителата, наблюдавано преди прекратяване на лечението (11 от 590 участници, 1,9%).

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

При възрастни пациенти с болестта на Crohn, анти-адалимумаб антитела са установени при 7 от 269 участници (2,6%).

При 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

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Humira в една или повече подгрупи на педиатричната популация при улцерозен колит, гноен хидраденит и неинфекциозен увеит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

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

приложение на метотрексат и 10,9 ± 5,2 μg/ml (47,7% CV) при съпътстващо прилагане на метотрексат.

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст 2 <4 години или на възраст 4 години и повече, с тегло <15 kg, лекувани с адалимумаб 24 mg/m^2, средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в равновесно състояние са били 6,0 ± 6,1 μg/ml (101% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и 7,9 ± 5,6 μg/ml (71.2% CV) при съпътстващо лечение на метотрексат.

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

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

Експозицията на адалимумаб при пациенти в юношеска възраст с ГХ се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Препоръчителната схема на дозиране при ГХ в юношеска възраст е 40 mg през седмица. Тъй като експозиция на адалимумаб може да се повлияе от телесната маса, юноши с по-високо телесно тегло и неадекватен отговор могат да се възползват от препоръчителната доза за възрастни 40 mg всяка седмица.

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

За пациентите, които са останали на рандомизираната си терапия, средните стойности (±SD) на най-ниските концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били 9,5 ± 5,6 μg/ml за групата на стандартна доза и 3,5 ± 2,2 μg/ml за групата на ниска доза. Средните най-ниски концентрации са се задържали при пациентите, които са продължили да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на прилагане през седмица до ежеседмична схема на прилагане, 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 пациенти с педиатричен увеит се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Няма данни за клинична експозиция при прилагане на натоварваща доза при деца под 6 години. Прогнозните експозиции показват, че при отсъствие на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално повишаване на системната експозиция.

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

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

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

Възрастни

След подкожно приложение на еднократна доза от 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след еднократна подкожна доза от 40 mg, е била 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е варирал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е варирал между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е варирала от 31 до 96% от тази в серума.

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

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

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

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

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

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

Елиминиране

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

Чернодробно или бъбречно увреждане

Humira не е била проучвана при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Лимонена киселина монохидрат
Натриев цитрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Динатриев фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Полисорбат 80
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Humira 40 mg инжекционен разтвор в стъклен флакон за еднократна употреба (стъкло тип I), снабден с гумена запушалка, алуминиева обкатка и отчупваща се пломба.

1 опаковка от 2 кутии, всяка съдържаща:
1 флакон (0,8 ml стерилен разтвор), 1 празна стерилна спринцовка, 1 игла, 1 адаптор и 2 тампона с алкохол.

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/001

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

Дата на първо разрешаване: 8 септември 2003 г.
Дата на последно подновяване: 8 септември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Humira в комбинация с метотрексат е показан за:

- лечение на умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти, включително метотрексат е недостатъчен.
- лечение на тежка, активна и напреднала форма на ревматоиден артрит при възрастни, предшестващо нелекувани с метотрексат.

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

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

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

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

(DMARD) е бил недостатъчен. Humira може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо (за ефикасността при монотерапия вж. точка 5.1). Humira не е проучван при пациенти на възраст под 2 години.

Артрит, свързан с ентезит

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

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

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

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

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

Псориатичен артрит

Humira е показан за лечение на активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия, е бил недостатъчен. Доказано е, че Humira намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане, измерено с рентгеново изследване при пациенти с полиартикуларен симетричен подтип на заболяването (вж. точка 5.1) и подобрява физическите функции.

Псориазис

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

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

Гноен хидраденит (ГХ)

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

Болест на Crohn

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Улцерозен колит

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

Увеит

Humira е показан за лечение на неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит при възрастни пациенти, които са имали неадекватен отговор към кортикостероиди, при пациенти, при които е необходимо да се избягват кортикостероиди, или при които лечението с кортикостероиди е неподходящо.

Увеит при педиатрични пациенти

Humira е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при педиатрични пациенти, навършили 2 години, при които има неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционалната терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

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

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

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

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

Прекъсване на лечението

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

Наличните данни предполагат, че повторното прилагане на Humira след 70-дневно или по-продължително прекъсване води до същатата степен на клиничен отговор и подобен профил на безопасност, както преди прекъсване на лечението.

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

Препоръчителната доза Humira за пациенти с анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС и псориатичен артрит е 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като еднократна доза чрез подкожно инжектиране.

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

Псориазис

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти е първоначална доза от 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, една седмица след първоначалната доза.

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

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

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

Гноен хидраденит

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти с гноен хидраденит (ГХ) е 160 mg първоначално в ден 1 (приложени като четири 40 mg инжекции в един ден или като две 40 mg инжекции на ден в два последователни дни), последвано от 80 mg две седмици по-късно в ден 15 (приложени като две 40 mg инжекции в един ден). След две седмици (ден 29) да се продължи с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица (приложени като две инжекции по 40 mg в един и същи ден). Ако е необходимо, антибиотиците могат да бъдат продължени по време на лечението с Humira. Препоръчително е пациентите да използват локално антисептично измиване на техните лезии от ГХ ежедневно по време на лечението с Humira.

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

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

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

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

Болест на Crohn

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

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

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

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

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

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

Улцерозен колит

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

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

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

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се достига в рамките на 2-8 седмици от лечението. Лечението с Humira не трябва да продължава при пациенти, при които няма отговор в този времеви период.

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

Увеит

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти с увеит е първоначална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Има ограничен опит относно започване на лечение само с Humira. Лечението с Humira може да започне в комбинация с кортикостероиди и/или с други имуномодулатори от небиологичен произход. Дозите на съпътстващите кортикостероиди могат да бъдат намалявани постепенно в съответствие с клиничната практика две седмици след началото на лечението с Humira.

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

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

Специални популации

Хора в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Humira не е проучван при тези популации от пациенти.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

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

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

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

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

Humira 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.

Артрит, свързан с ентезит

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

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

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

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

Humira 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 Humira при пациенти с плакатен псориазис на възраст от 4 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 3). Humira се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 3. Доза Humira при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

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

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

Ако е показано повторно лечение с Humira, трябва да да се следват горните указания за дозиране и продължителност на лечението.

Безопасността на Humira при педиатрични пациенти с плакатен псориазис е оценена в продължение на средно 13 месеца.

Няма съответно приложение на Humira при пациенти на възраст под 4 години за това показание.

Humira 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.

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

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

Препоръчителната доза Humira е 80 mg в седмица 0, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1, прилагани чрез подкожна инжекция.
При пациенти в юношеска възраст с неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица може да се обмисли увеличение на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

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

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

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

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

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

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

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

Тегло на пациента	**Индукционна доза**	**Поддържаща доза Начало на Седмица 4**
< 40 kg	• 40 mg на седмица 0 и 20 mgна седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да	20 mg през седмица

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

Пациенти, при които отговорът е незадоволителен, могат да имат полза от повишаване на дозата:
- < 40 kg: 20 mg всяка седмица
- ≥ 40 kg: 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица

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

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

Humira 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.

Увеит при педиатрични пациенти

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

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

Таблица 5. Доза Humira при педиатрични пациенти с увеит

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

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

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

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

Humira 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 улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на Humira при деца на възраст 4-17 години все още не са установени. Няма налични данни. Няма съответно приложение на Humira при деца на възраст под 4 години за това показание.

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит включително анкилозиращ спондилит

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

Начин на приложение

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

Humira 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

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

Инфекции

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

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

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Humira, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът

развие нова сериозна инфекция или сепсис, прилагането на Humira трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Лекарите трябва да упражнят повишено внимание, когато обмислят прилагане на Humira при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или с подлежащи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имуносупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции

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

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

Туберкулоза

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

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

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

Във всички, описани по-долу случаи, съотношението полза/риск от лечението трябва да бъде много внимателно обмислено.

Ако се подозира латентна туберкулоза, трябва да се проведе консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, трябва да бъде започнато подходящо лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозна профилактична терапия преди започване на лечението с Humira, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Humira при пациенти с няколко или значими рискови фактори за туберкулоза, независимо от отрицателния тест за туберкулоза и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да бъде потвърдено провеждането на адекватен курс на лечение.

Въпреки профилактичното лечение за туберкулоза, при пациенти, лекувани с Humira се срещат случаи на реактивиране на туберкулоза. Някои пациенти, които са били успешно лекувани за активна туберкулоза, са развили повторно активна туберкулоза, по време на лечение с Humira.

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

Други опортюнистични инфекции

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

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

Реактивация на хепатит В

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

Носителите на HBV, които се нуждаят от лечение с Humira, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, Humira трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително Humira, са били свързани с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски доказателства за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражнят повишено внимание при обмисляне прилагането на Humira при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обсъди прекратяване на приема на Humira. Има установена връзка между интермедиерния увеит и демиелинизиращите заболявания на централната нервна система. При пациенти с неинфекциозен интермедиерен увеит трябва да се извършва неврологична оценка преди започването, както и редовно по време на лечението с Humira, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с Humira са редки по време на клиничните проучвания. Не-сериозните алергични реакции, свързани с Humira са нечести по време на клиничните проучвания. Получавани са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия след прилагане на Humira. При възникване на анафилактична

реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Humira трябва незабавно да се преустанови и да се започне съответното лечение.

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с Humira, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т-, В-, NK-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

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

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които фатални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението ≤ 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са били лимфоми. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено завършва фатално. Някои от тези хепатолиенални Т-клетъчни лимфоми, свързани с Humira, са възникнали при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или 6-меркаптопурин с Humira. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Humira (вж. точка 4.8).

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

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

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

ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради системна злоупотреба с тютюнопушене.

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

Хематологични реакции

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

Ваксинации

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

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

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

Застойна сърдечна недостатъчност

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

Автоимунни процеси

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

Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

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

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

Хирургия

Налице е ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с Humira. Ако се планува хирургична интервенция трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Humira, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Налице е ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават Humira.

Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор към лечението на болестта на Crohn, може да показва наличие на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че Humira не влошава или причинява стриктури.

Хора в старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с Humira пациенти на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока от тази сред пациентите на възраст под 65 години (1,5%). Някои от случаите са с фатален изход. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 0,8 ml, т.е. на практика не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2100) бременни жени с раждане на живо дете с експозиция на адалимумаб, включително повече от 1500 бременности, с експозиция на адалимумаб през първия триместър, които не показват повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Крон (БК), лекувани с адалимумаб поне през първия триместър и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е честотата на големи вродени дефекти. Честотата на бременностите, завършващи с поне едно живородено дете с голям вроден дефект е 6/69 (8,7%) при жените с РА, лекувани с адалимумаб и 5/74 (6,8%) при нелекуваните жени с РА (некоригиран OR 1,31, 95% CI 0,38 – 4,52) и 16/152 (10,5%) при жените с БК, лекувани с адалимумаб и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% CI 0,31 – 4,16). Коригираният OR (отчитащ разликата в изходните стойности) е 1,10 (95% CI 0,45 – 2,73) при комбинирани РА и БК. За вторичните крайни точки спонтанни аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са докладвани случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Humira повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Humira (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Humira е проучван в основни контролирани и отворени проучвания при 9 506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и пациенти с аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6 089 пациенти, получаващи Humira и 3 801 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период.

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

Най-често докладваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синузит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, хеморагия, болка или подуване), главоболие и мускуло-скелетна болка.

Докладвани са сериозни нежелани реакции за Humira. TNF-антагонистите, като Humira засягат имунната система и тяхната употреба може да въздейства върху защитата на тялото срещу инфекции и рак. Фатални и живото-застрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепато-спленален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на Humira.

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

Педиатрична популация

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е преставен по системо-органни класове 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). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системо-органни класове

е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 6
Нежелани реакции

Системо-органни класове	**Честота**	**Нежелана реакция**
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, 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**,

		неоплазми на плътните (масивни) органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	Левкемия [1)]
	С неизвестна честота	Хепато-спленален Т-клетъчен лимфом[1]) Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) [1)]
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза[1)], васкулит
	Редки	Анафилаксия[1)]
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни окончания
	Нечести	Мозъчно-съдови инциденти [1)] тремор,

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

		болест, *sicca syndrome* (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата[1)]
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит реактивация на хепатит 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 дерматомиозита
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза,

		системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром[1)]
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците хематурия
	Нечести	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия[1)]
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кървенето (включително удължаване на активираното парциално тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

*допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8
**включително отворените продължения на проучванията
[1)] включително данни от спонтанни съобщения

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност при пациенти с ГХ, лекувани с Humira ежеседмично, е в съответствие с познатия профил на безопасност на Humira.

Увеит

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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 12,9% от пациентите, лекувани с Humira, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение със 7,2% от пациентите, получили плацебо или активна контрола. Реакциите на мястото на инжектиране, като цяло, не са довели до преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Инфекции

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

Честотата на сериозните инфекции е била 0,04 на пациенто-година при пациентите, лекувани с Humira и 0,03 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола.

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

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 605,3 пациентогодини по време на клинични проучвания с Humira при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит). В допълнение, не са наблюдавани злокачествени заболявания при 192 педиатрични пациенти с експозиция от 498,1 пациентогодини по време на клинични проучвания с Humira при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациенто-години по време на клинично изпитване с Humira 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 клинично изпитване с Humira при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основни клинични проучвания на Humira с минимална продължителност от 12 седмици при възрастни пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилитоартрит без рентгенографски данни за АС, псориатичен артрит, псориазис, гноен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачест вени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациентогодини сред 5 291 лекувани с Humira пациенти *спрямо* честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациентогодини сред 3 444 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 4,0 месеца за Humira и 3,8 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira,пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,7 (1,4, 5,4) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е била 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти.

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

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Съобщените честоти за немеланомните форми на кожен рак и лимфомите са, съответно, приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

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

Автоантитела

При проучвания I - V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания 11,9% от пациентите, лекувани с Humira и 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщили положителни нива в Седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с Humira пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориатичен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупус-подобен синдром. Пациентите са се подобрили след преустановяване на лечението. Нито един пациент не е развил лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани Фаза 3 клинични проучвания на Humira при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

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

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

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

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с плакатен псориазис с контролен период от 12 до 24 седмици повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 1,8% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,8% от лекуваните контролни пациенти.

Не е наблюдавано повишение на ALT ≥ 3 x ULN в клиничното изпитване фаза 3 на Humira при педиатрични пациенти с плакатен псориазис.

В контролирани клинични проучвания с Humira (начални дози от 160 мг в седмица 0 и 80 mg в седмица 2, следвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4) при пациенти с гноен хидраденит, с продължителност на контролния период, вариращa от 12 до 16 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN се наблюдава при 0,3% от пациентите, лекувани с Humira и при 0,6% от контролните пациенти.

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

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

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF.

Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC_{50} от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични свойства

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

Наблюдавано е също бързо понижаване на нивата на CRP, при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит и гноен хидраденит след лечение с Humira. При пациенти с болестта на Crohn е наблюдавано понижаване на броя на клетките, експресиращи маркерите на възпалението в дебелото черво, включително значимо намаление в експресията на TNFα. Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

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

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

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

Проучване III на РА е оценявало 619 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и които са имали неефективен отговор към метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg или са имали непоносимост към 10 mg метотрексат, прилаган всяка седмица. В това проучване е имало три групи пациенти. Първата е получавала инжекции с плацебо ежеседмично в продължение на 52 седмици. Втората е получавала 20 mg Humira ежеседмично в продължение на 52 седмици. Третата група е

получавала 40 mg Humira през седмица и инжекции с плацебо в алтернативните седмици. След приключване на първите 52 седмици, на 457 пациенти, включени във фазата на открито продължение, е прилаган 40 mg Humira/Метотрексат през седмица за период до 10 години.

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

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

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

Отговор по ACR

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

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

Отговор	Проучване I на РА[а**]		Проучване II на РА[а**]		Проучване III на РА[а**]	
	Плацебо/ МТХ[в] n=60	Humira[б]/ МТХ[в] n=63	Плацебо n=110	Humira[б] n=113	Плацебо/ МТХ[в] n=200	Humira[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	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%		
6 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	9,5%	39,1%
12 месеца					9,5%	41,5%
ACR 70	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%		
6 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	2,5%	20,8%
12 месеца					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 Humira прилагани през седмица
[в] МТХ= метотрексат
[**] $p < 0,01$, Humira *спрямо* плацебо

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

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

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

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

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

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

Отговор	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	p-стойност[а]	p-стойност[б]	p-стойност[в]
ACR 20						
52 седмица	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 седмица	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 седмица	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104 седмица	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 седмица	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 седмица	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

Рентгенологичен отговор

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

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

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

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

	Плацебо/ MTX[а]	Humira/MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX-Humira/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% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и Humira
[в]въз основа на ранков анализ
[г]Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

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

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

	MTX n=257 (95% доверителен интервал)	Humira n=274 (95% доверителен интервал)	Humira/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 чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[б] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[в] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

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

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

Качество на живот и физически функции

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

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

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

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

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

пЮИА-I

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

Разпределението на пациентите по възраст и минимална, медианна и максимална доза по време на фазата OL LI е представено в таблица 11.

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

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

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

Таблица 12
Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

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

[а] Пед. отговори 30/50/70 по ACR в Седмица 48 са били значимо по-големи от тези при пациентите, лекувани с плацебо
[б] p = 0,015
[в] p = 0,031

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

Обобщените отговори са били, като цяло, по-добри, като по-малко пациенти са развили антитела при лечение с комбинацията на Humira и MTX, в сравнение със самостоятелното прилагане на Humira. Вземайки предвид тези резултати, Humira се препоръчва в комбинация с

МТХ и като монотерапия при пациенти, при които прилагането на МТХ не е подходящо (вж. точка 4.2).

пЮИА-II

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в отворено, многоцентрово проучване при 32 деца (2-<4 години или възраст 4 и повече години и тегло <15 kg) с умерен до тежък активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. Пациентите са получили Humira като еднократна доза, чрез подкожно инжектиране 24 mg/m^2 телесна повърхност (BSA) до максимум от 20 mg всяка втора седмица, в продължение на поне 24 седмици. Повечето пациенти, по време на проучването са използвали МТХ, като по-рядко се съобщава за едновременна употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

PedACR30 отговора на 12-тата и 24-тата седмица е съответно 93,5% и 90,0%, като е приложен подхода на наблюдаваните данни. Съотношението на пациентите с PedACR50/70/90 отговор на 12-тата и на 24 –тата седмица са съответно 90,3%/61,3%/38,7% и 83,3%/73,3%/36,7%. Сред тези, които са отговорили на лечението (педиатричният ACR30) на 24 –тата седмица (n=27 от 30 пациенти), педиатричните ACR30 отговори са поддържани до 60 седмици в OLE фаза при пациенти, които са получавали Humira през целия период. Като цяло, 20 пациенти са лекувани в продължение на 60 или повече седмици.

Артрит, свързан с ентезит

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

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

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

открито адалимумаб 40 mg, през седмица, подкожно, и са разглеждани впоследствие като неотговорили на лечението при статистическите анализи на двойнослепия период.

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

Таблица 13
Отговор на лечението при плацебо-контролирано проучване на АС – Проучване I
Намаляване на признаците и симптомите

Отговор	**Плацебо N=107**	**Humira 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 Humira и плацебо в Седмици 2, 12 и 24.
[а] Оценки при анкилозиращ спондилитASAS
[б] Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

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

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

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

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

Проучване nr-axSpA I

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

На изходно ниво, тридесет и три (18%) пациенти са лекувани съпътстващо с болест-модифициращи антиревматични лекарства и 146 (79%) пациенти с НСПВС. Двойнослепият период е последван от отворен период, по време на който пациентите получават подкожно Humira 40 mg през седмица, допълнително до 144 седмици. Резултатите в Седмица 12 показват статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на активен nr-axSpA, при пациенти, лекувани с Humira, в сравнение с плацебо (Таблица 14).

Таблица 14

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

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

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

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

Намаляване на възпалението

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

Качество на живот и физическа активност

Свързаното със здравето качество на живот и физическа активност са оценени с помощта на HAQ-S и SF-36 въпросници. От изходно ниво до 12-та седмица Humira е показала

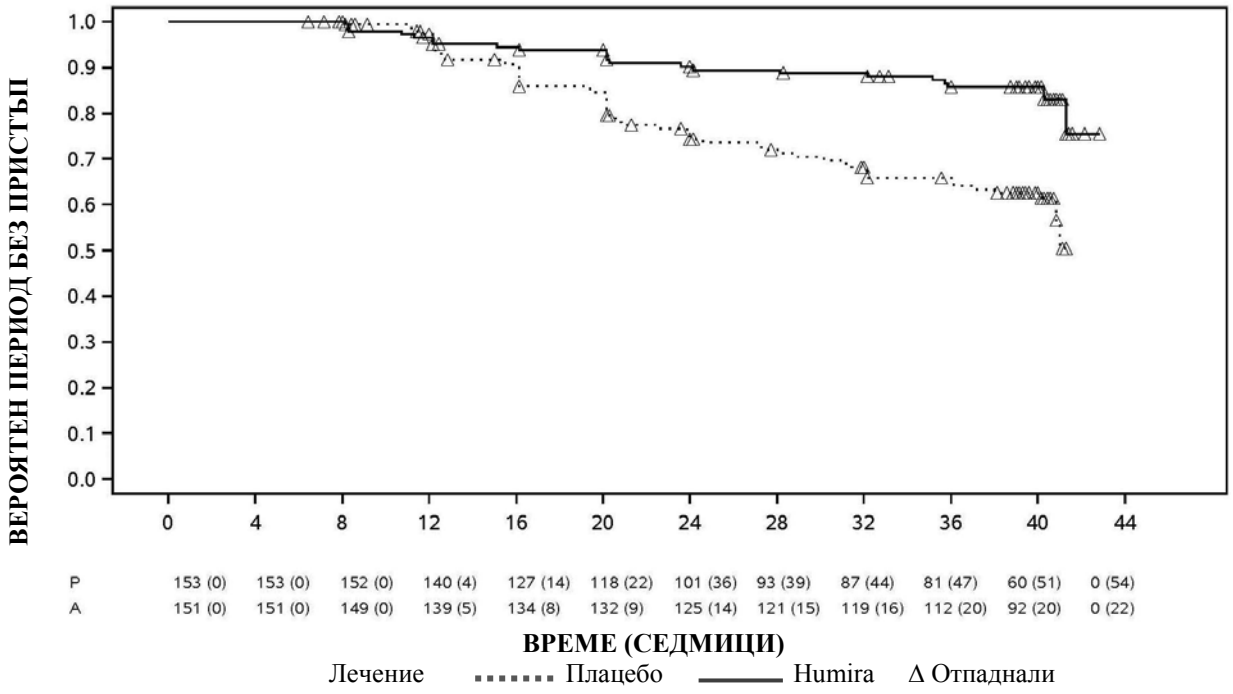
статистически значимо по-голямо подобрение в крайният резултат на HAQ-S, и при SF-36 резултат на физическата компонента (PCS), в сравнение с плацебо. Подобряване на качеството на живот и физическата активност е било поддържано по време на открито продължение до Седмица 156.

Проучване nr-axSpA II

673 пациенти с активен nr-axSpA (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath (BASDAI) е 7.0] с неадекватен отговор към ≥ 2 НСПВС или непоносимост или противопоказания за НСПВС са включени в откритият период на проучването nr-axSpA II, през което време получават Humira 40 mg през седмица в продължение на 28 седмици. За тези пациенти има обективни доказателства за възпаление на сакроилиачните стави или гръбначния стълб, доказани с ЯМР или повишени нива на hs-CRP. Пациентите, които постигат устойчива ремисия в продължение на минимум 12 седмици (N=305) (ASDAS < 1,3 на Седмици 16, 20, 24 и 28) през откритият период, в последствие са рандомизирпани да получават или продължение на лечението с Humira 40 mg през седмица (N=152), или плацебо (N=153) за допълнителен период от 40 седмици в условията на двойно-сляп плацебо-контролиран период (обща продължителност на проучването 68 седмици). На пациентите с пристъп на болестта по време на двойно-слепия период е разрешено спасително лечение с Humira 40 mg през седмица в продължение на минимум 12 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност е делът на пациенти без пристъп на болестта до Седмица 68 от проучването. Пристъп по определение е оценка по ASDAS ≥ 2.1 при две последователни посещения през период от четири седмици. По-голямата част от пациентите, приемащи Humira, не получават пристъп на болестта през двойнослепия период, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо (70,4% спрямо 47,1%, p<0.001) (Фигура 1).

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



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

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

До Седмица 68 пациентите, получаващи продължително лечение с Humira, показват статистически значимо по-голямо подобрение по отношение на признаците и симптомите на болестта – активен nr-axSpA, в сравнение с пациентите, прекъснали лечението в рамките на двойнослепия период на проучването (Таблица 15).

Таблица 15:
Резултати за ефикасност при плацебо-контролиран период на проучване nr-axSpA II

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

[а] Оценка на Международно дружество по спондилоартрит
[б] Изходно ниво по определение е незаслепено изходно ниво, когато пациентите имат активно заболяване.
[в] Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит
[г] Частичен пристъп по определение е оценка по ASDAS ≥ 1,3, но < 2,1 при две последователни посещения.
***,** Статистически значими при p < 0,001 и < 0,01 съответно за всички сравнения между Humira и плацебо.

Псориатичен артрит

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

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

Таблица 16
Отговори по ACR в плацебо-контролирани проучвания на псориатичен артрит (процент пациенти)

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

***p < 0,001 за всички сравнения между Humira и плацебо
*p < 0,05 за всички сравнения между Humira и плацебо
неприл. неприложимо

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

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

Лечението с Humira е намалило степента на прогресия на периферното ставно увреждане, в сравнение с лечението с плацебо, според измерената промяна от изходното ниво на mTSS (средна стойност + SD), 0,8 ± 2,5 в групата на плацебо (в Седмица 24), в сравнение с 0,0 ± 1,9; (p < 0,001) в групата на Humira (в Седмица 48).

При пациентите, лекувани с Humira, без рентгенографска прогресия от изходното ниво до Седмица 48 (n=102), 84% са продължили да показват липса на рентгенографска прогресия през 144-те седмици на лечението.

Пациентите, лекувани с Humira, са показали статистически значимо подобрение на физичните функции, оценено по HAQ и Кратката форма на изследването върху здравето (SF 36), в сравнение с пациентите на плацебо, на седмица 24. Подобряването на физичните функции е продължило и през откритото продължение до Седмица 136.

Псориазис

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

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

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

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

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

Таблица 17
Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати за ефикасност в Седмица 16

	Плацебо N=398 N(%)	**Humira 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 достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой		
[б] p< 0,001 Humira спрямо плацебо		

Таблица 18
Ps Проучване II (CHAMPION) - Резултати за ефикасност в Седмица 16

	Плацебо N=53 N(%)	**MTX N=110 N(%)**	**Humira 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 Humira спрямо плацебо			
[б] p<0,001 Humira спрямо метотрексат			
[в] p<0,01 Humira спрямо плацебо			
[г] p<0,05 Humira спрямо метотрексат			

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

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

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

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

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

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

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg Humira, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с Humira за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноките включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж Таблица 19). Humira показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата (BSA≥10% (60% от пациентите) и BSA<10% и ≥5% (40% от пациентите)).

Таблица 19
Ps Проучване IV - Резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

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

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

Педиатричен плакатен псориазис

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

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

Таблица 20: Резултати за ефикасност при педиатричен плакатен псориазис след 16 седмици

	MTX[а] N=37	Humira 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, Humira 0,8 mg/kg спрямо MTX [в] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg спрямо MTX		

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

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

Гноен хидраденит

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

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

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

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

Клиничен отговор

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

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

Таблица 21: Резултати от ефикасността в 12-та седмица, проучвания ГХ I и II

	Проучване ГХ I		**Проучване ГХ II**	
	Плацебо	**Humira 40 mg седмично**	**Плацебо**	**Humira 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%) ***
* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, Humira 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 Humira 40 mg всяка седмица значително намалява риска от влошаване на абсцесите и дрениране на фистулите. Приблизително два пъти повече е делът на пациентите в плацебо групата през първите 12 седмици на проучванията ГХ-I и ГХ-II в сравнение с тези в групата на Humira, които са имали влошаване на абсцесите (съответно 23,0% срещу 11,4%) и дрениране на фистулите (съответно 30,0 % спрямо 13,9%).

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

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

Таблица 22: Дял на пациентите[а], постигнали HiSCR[б] в седмици 24 и 36 след преназначаване на терапията на един път седмично Humira в седмица 12

	Плацебо (прекратяване на лечението) N = 73	**Humira 40 mg през седмица N = 70**	**Humira 40 mg седмично N = 70**
Седмица 24	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
Седмица 36	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)

[а] Пациенти с поне частичен отговор на Humira 40 mg седмично след 12 седмици на лечение.

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

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

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

Гноен хидраденит при юноши

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

Болест на Crohn

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

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

Поддържането на клинична ремисия е оценено в проучване III на CD (CHARM). В проучване III на CD, 854 пациенти са получили отворено 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2. В

Седмица 4 пациентите са рандомизирани на 40 mg на всяка втора седмица, 40 mg на всяка седмица, или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите с клиничен отговор (намаляване на CDAI ≥ 70) в Седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в Седмица 4. Кортикостероиди конуса е разрешено след Седмица 8.

В таблица 23 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

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

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

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

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

В Седмица 4 на проучване III на CD, при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в Седмица 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в таблица 24. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

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

Таблица 24
Поддържне на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

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

* $p < 0,001$ за чифтните сравнения на съотношенията Humira *спрямо* плацебо
** $p < 0,02$ за чифтните сравнения на съотношенията Humira *спрямо* плацебо
[a] от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

Качество на живот

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

В Седмица 4, участниците са рандомизирани 1:1, въз основа на телесното си тегло или по време на ниската доза или по време на стандартната доза на поддържащата схема, както е показано в таблица 25.

Таблица 25
Подържаща схема

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

Резултати за ефикасност

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

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

Таблица 26
Педиатрично проучване на CD
PCDAI Клинична ремисия и Отговор

	Стандартна Доза 40/20 mg 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 27 **Педиатрично проучване на CD** **Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата**			
	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица	**Ниска Доза 20/10 mg** през седмица	**P стойност**[1]
Прекратили кортикостероидите	**N= 33**	**N=38**	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите[2]	**N=60**	**N=57**	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия[3]	**N=15**	**N=21**	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p стойност за Стандартната доза *спрямо* Ниската доза.
[2] Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена само в Седмица 26 или след нея по преценка на изследователя, ако пациентът изпълнява критерия за клиничен отговор
[3] определена като затваряне на всички фистули, които са първоначално установени за поне 2 последователни визити след изходно ниво

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

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

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

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози Humira са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (резултат/скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски подрезултат от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

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

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

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

Резултатите от общата популация при проучването UC-II са показани в таблица 28.

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

	Плацебо	**Humira 40 mg през седмица**
Седмица 52	N=246	N=248
Клиничен отговор	18%	30%*
Клинична ремисия	9%	17%*
заздравяване на лигавиците	15%	25%*
Пациенти в ремисия без стероиди ≥ 90 дни [a]	6% (N=140)	13%* (N=150)
Седмица 8 и 52		
Продължителен отговор	12%	24%**
Продължителна ремисия	4%	8%*
Продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

Клинична ремисия е с резултат по Mayo ≤ 2, без подрезултат > 1;
Клиничният отговор представлява понижение спрямо изходното ниво на скора по Mayo с ≥3 точки и ≥30% плюс понижение на субскора за ректално кървене [RBS] ≥1 или абсолютен RBS, равен на 0 или 1;
*p<0,05 за сдвоено сравнение на процентите на Humira спрямо плацебо
**p<0,001 за сдвоено сравнение на процентите на Humira спрямо плацебо
[a] От пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

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

Приблизително 40% от пациентите в проучване UC-II са били с неуспешна предшестваща анти-TNF терапия с инфликсимаб. Ефикасността на адалимумаб при тези пациенти е била намалена, в сравнение с тази при пациенти, които не са получавали анти-TNF терапия. Сред пациентите, с неуспешна предшестваща анти-TNF терапия, ремисия в Седмица 52 е достигната от 3% от пациентите на плацебо и 10% от тези на адалимумаб.

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

Честота на хоспитализация

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

Качество на живот

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

Увеит

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите са получавали плацебо или Humira в начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Разрешени са били съпътстващи стабилни дози от един небиологичен имуносупресор.

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

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

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

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с Humira, спрямо пациентите, получаващи плацебо (вж. таблица 29). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на Humira върху степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. фигура 2).

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

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

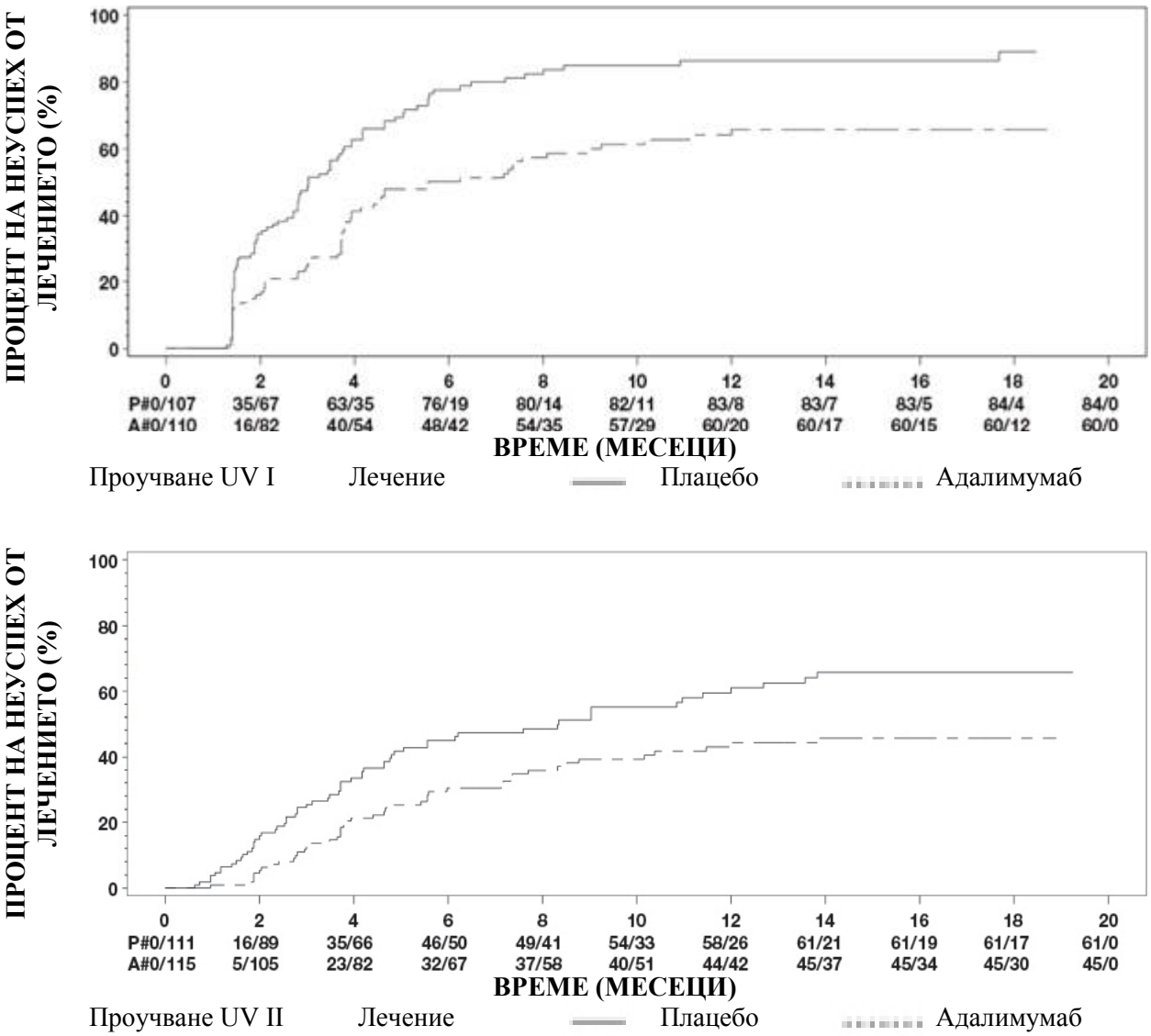
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

[d] 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 от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)



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

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

От 417 пациенти, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 46 пациента се считат за неподходящи за участие (напр. развили са вторични усложнения на диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 371 пациенти, 276 годни за оценка пациенти са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 222 (80,4%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, AC клетки степен ≤ 0,5+, VH степен ≤ 0,5+), които приемат кортикостероид с доза ≤ 7,5 mg дневно, и 184 (66,7 %) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,4% от очите на седмица 78. Сред пациентите, които прекратяват участието си преди седмица 78, 11% са прекратили поради нежелани събития, а 5% - поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

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

Увеит при педиатрични пациенти

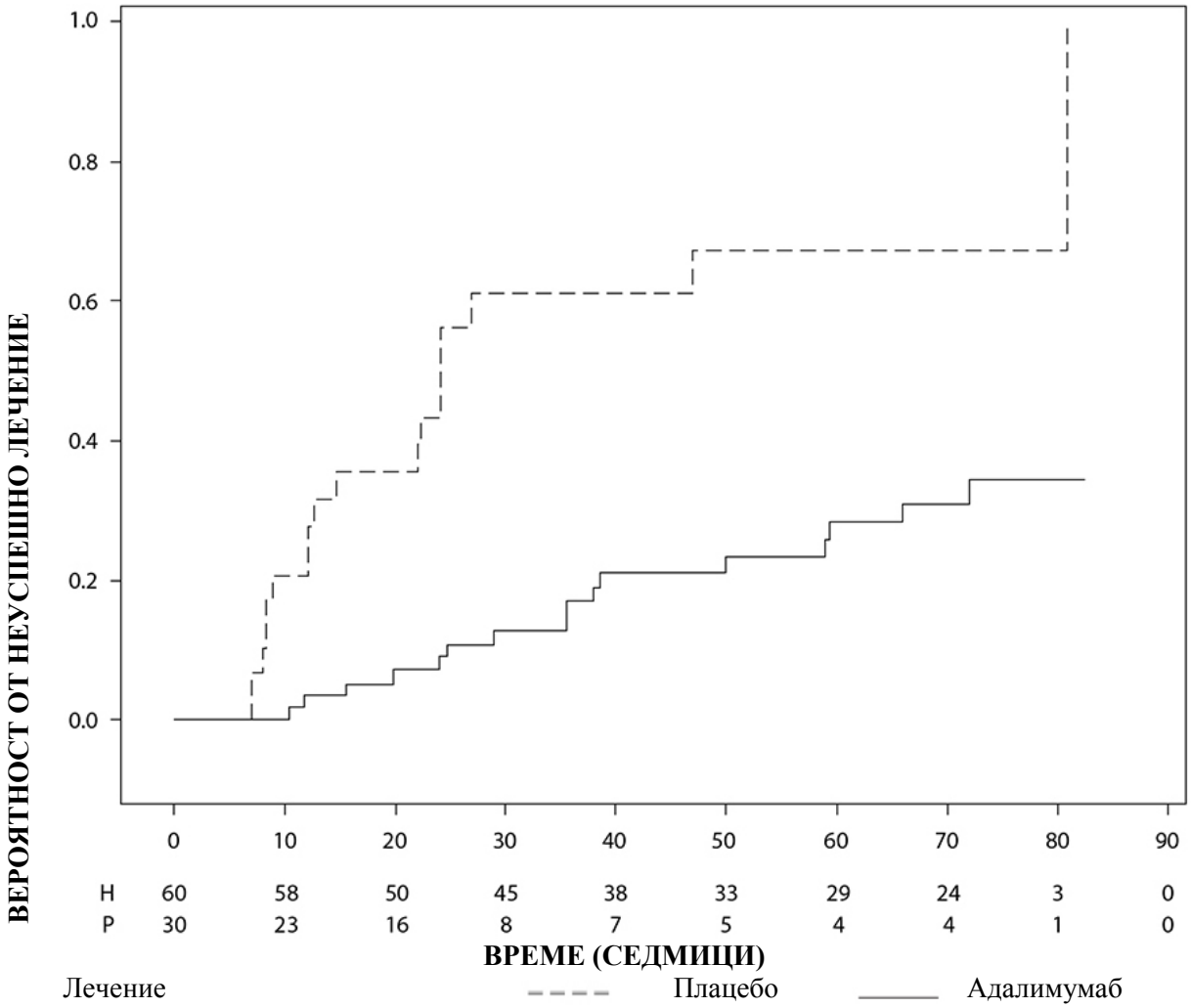
Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са приемали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с основната си доза метотрексат.

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

Клиничен отговор

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

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



Забележка: P = плацебо (брой в риск); H = HUMIRA (брой в риск).

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 идентифицирани 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 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 на възраст от 2 до 4 години или 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 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.

При пациенти с псориатичен артрит, анти-адалимумаб антитела са установени при 38 от 376 пациенти (10%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали съпътстващо метотрексат, честотата е била 13,5% (24 от178 пациенти), докато при получаващите адалимумаб като допълнение към метотрексат, честотата е била 7% (14 от 198 пациенти).

При пациенти с анкилозиращ спондилит, анти-антитела са установени при 17 от 204 пациенти (8,3%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали съпътстващо метотрексат, честотата е била 8,6% (16 от 185), докато при получаващите адалимумаб като допълнение към метотрексат, честотата е била 5,3 % (1 от 19 пациенти).

При пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит анти-адалимумаб антитела са установени при 8 от 152 участници (5,3%), лекувани непрекъснато с адалимумаб.

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 псориазисни плаки на продължителна монотерапия с адалимумаб, които са участвали в проучване с оттегляне от лечението и възобновяване на лечението, нивото на антителата срещу адалимумаб след възобновеното лечение (11 от 482 участници, 2,3%) е било сходно с нивото на антителата, наблюдавано преди оттегляне от лечението (11 от 590 участници, 1,9%).

При пациентите с педиатричен псориазис анти-адалимумаб антитела са открити при 5/38 лица (13%), лекувани с монотерапия с 0,8 mg/kg адалимумаб.
Идентифицирани са анти-адалимумаб антитела при пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит при 10/99 пациента (10.1%), лекувани с адалимумаб.

При пациентите с умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn 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.

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

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Humira в една или повече подгрупи на педиатричната популация при улцерозен колит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 **Фармакокинетични свойства**

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на еднократна доза от 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след

приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след еднократна подкожна доза от 40 mg, е била 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е варирал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е варирал между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е варирала от 31 до 96% от тази в серума.

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

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

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст 2 до <4 години или на възраст 4 години и повече, с тегло <15 kg, лекувани с адалимумаб 24 mg/m^2, средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в равновесно състояние са били 6,0 ± 6,1 μg/ml (101% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и 7,9 ± 5,6 μg/ml (71.2% CV) при съпътстващо прилагане на метотрексат.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

За пациентите, които са останали на рандомизираната си терапия, средните стойности (±SD) на най-ниските концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били 9,5 ± 5,6 μg/ml за групата на стандартна доза и 3,5 ± 2,2 μg/ml за групата на ниска доза. Средните най-ниски концентрации са се задържали при пациентите, които са продължили да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на прилагане през седмица до схема на прилагане всяка седмица, 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, натоварваща доза от 160 mg Humira в Седмица 0, последвана от 80 mg Humira в Седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 μg/ml по време на индукционния период. При пациенти с улцерозен колит, приемали поддържаща доза от 40 mg Humira през седмица са били наблюдавани средни стационарни минимални нива от приблизително 8 μg/ml.

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

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

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

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

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

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

Елиминиране

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

Чернодробно или бъбречно увреждане

Humira не е била проучвана при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Лимонена киселина монохидрат
Натриев цитрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Динатриев фосфат дихидрат
Натриев хлорид
Полисорбат 80
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка за еднократна употреба Humira могат да се съхраняват при температура до максимум 25°C за период до 14 дни. Спринцовката или писалката трябва да бъде защитена от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 14-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (стъкло тип I) с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки с:
- 1 предварително напълнена спринцовка (0,8 ml стерилен разтвор) и 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 2 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 4 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 6 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (стъкло тип I) с предпазител на иглата за болнична употреба или за употреба от грижещите се за пациента лица. Спринцовката е направена от стъкло тип I с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковка с:
- 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата (0,8 ml стерилен разтвор) в блистер и 1 тампон, напоен със спирт.

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за еднократна употеба от пациента, съдържаща предварително напълнена спринцовка. Спринцовката в писалката е направена от стъкло тип I с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки с:
- 1 предварително напълнена писалка (0,8 ml стерилен разтвор) с 2 тампона, напоени със спирт, в блистер.
- 2 предварително напълнени писалки (0,8 ml стерилен разтвор), всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 4 предварително напълнени писалки (0,8 ml стерилен разтвор), всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.

- 6 предварително напълнени писалки (0,8 ml стерилен разтвор), всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата
EU/1/03/256/006

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

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

Дата на първо разрешаване: 8 септември 2003 г.
Дата на последно подновяване: 8 септември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Всяка единична доза в предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата
Всяка единична доза в предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка единична доза в предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Humira в комбинация с метотрексат е показан за:

- лечение на умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти, включително метотрексат е недостатъчен.
- лечение на тежка, активна и напреднала форма на ревматоиден артрит при възрастни, предшестващо нелекувани с метотрексат.

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

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

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Humira в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години, при които отговорът към един или повече от модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти (DMARD) е бил недостатъчен. Humira може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо (за ефикасността при монотерапия вж. точка 5.1). Humira не е проучван при пациенти на възраст под 2 години.

Артрит, свързан с ентезит

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

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

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

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

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

Псориатичен артрит

Humira е показан за лечение на активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифицираща заболяването антиревматична лекарствена терапия, е бил недостатъчен. Доказано е, че Humira намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане, измерено с рентгеново изследване при пациенти с полиартикуларен симетричен подтип на заболяването (вж. точка 5.1) и подобрява физическите функции.

Псориазис

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

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

Гноен хидраденит (ГХ)

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

Болест на Crohn

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Улцерозен колит

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

Увеит

Humira е показан за лечение на неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит при възрастни пациенти, които са имали неадекватен отговор към кортикостероиди, при пациенти, при които е необходимо да се избягват кортикостероиди, или при които лечението с кортикостероиди е неподходящо.

Увеит при педиатрични пациенти

Humira е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при педиатрични пациенти, навършили 2 години, при които има неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционалната терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

По време на лечението с Humira може да продължи прилагането на глюкокортикоиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства или аналгетици. По отношение на

комбинацията с други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти освен метотрексат, вижте точки 4.4. и 5.1.

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

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

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

Прекъсване на лечението

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

Наличните данни предполагат, че повторното прилагане на Humira след 70-дневно или по-продължително прекъсване води до същатата степен на клиничен отговор и подобен профил на безопасност, както преди прекъсване на лечението.

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

Препоръчителната доза Humira за пациенти с анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС и псориатичен артрит е 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като еднократна доза чрез подкожно инжектиране.

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

Псориазис

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти е първоначална доза от 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, една седмица след първоначалната доза.

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

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

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

Гноен хидраденит

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти с гноен хидраденит (ГХ) е 160 mg първоначално в ден 1 (приложени като четири 40 mg инжекции в един ден или като две 40 mg инжекции на ден в два последователни дни), последвано от 80 mg две седмици по-късно в ден 15 (приложени като две 40 mg инжекции в един ден). След две седмици (ден 29) да се продължи с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица (приложени като две инжекции по 40 mg в един и същи ден). Ако е необходимо, антибиотиците могат да бъдат продължени по време на лечението с Humira. Препоръчително е пациентите да използват локално антисептично измиване на техните лезии от ГХ ежедневно по време на лечението с Humira.

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

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

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

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

Болест на Crohn

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

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

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

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

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

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

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg в Седмица 0 (приложени като четири инжекции по

40 mg в един ден или като две инжекции по 40 mg на ден в рамките на два последователни дни) или 80 mg в Седмица 2 (приложени като две инжекции по 40 mg в един и същи ден). След индукционното лечение, препоръчителната доза е 40 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране.

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

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

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се достига в рамките на 2-8 седмици от лечението. Лечението с Humira не трябва да продължава при пациенти, при които няма отговор в този времеви период.

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

Увеит

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти с увеит е първоначална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Има ограничен опит относно започване на лечение само с Humira. Лечението с Humira може да започне в комбинация с кортикостероиди и/или с други имуномодулатори от небиологичен произход. Дозите на съпътстващите кортикостероиди могат да бъдат намалявани постепенно в съответствие с клиничната практика две седмици след началото на лечението с Humira.

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

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

Специални популации

Хора в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

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

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

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

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

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

Артрит, свързан с ентезит

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

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

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

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

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

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Humira при пациенти плакатен псориазис на възраст от 4 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 3). Humira се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 3. Доза Humira при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

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

Ако е показано повторно лечение с Humira, трябва да се следват горните указания за дозиране и продължителност на лечението.

Безопасността на Humira при педиатрични пациенти с плакатен псориазис е оценена в продължение на средно 13 месеца.

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

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

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

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

Препоръчителната доза Humira е 80 mg в седмица 0, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1, прилагани чрез подкожна инжекция.
При пациенти в юношеска възраст с неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица може да се обмисли увеличение на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

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

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

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

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

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

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

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

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

Пациенти, при които отговорът е незадоволителен, могат да имат полза от повишаване на дозата:
- < 40 kg: 20 mg всяка седмица
- ≥ 40 kg: 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица

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

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Humira при педиатрични пациенти с увеит на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (Таблица 5). Humira се прилага чрез подкожна инжекция.
При увеит при педиатрични пациенти няма опит в лечението с Humira без съпътстващо лечение с метотрексат.

Таблица 5. Доза Humira при педиатрични пациенти с увеит

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

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

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

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

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

Педиатричен улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на Humira при деца на възраст 4-17 години все още не са установени. Няма налични данни. Няма съответно приложение на Humira при деца на възраст под 4 години за това показание.

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит включително анкилозиращ спондилит

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

Начин на приложение

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

Humira 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

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

Инфекции

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

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

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Humira, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, прилагането на Humira трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Изискава се повишено внимание, когато

лекартите обмислят прилагане на Humira при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или с подлежащи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имуносупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции

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

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

Туберкулоза

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

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

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

Във всички, описани по-долу случаи, съотношението полза/риск от лечението трябва да бъде много внимателно обмислено.

Ако се подозира латентна туберкулоза, трябва да се проведе консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, трябва да бъде започнато подходящо лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозна профилактична терапия преди започване на лечението с Humira, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Humira при пациенти с няколко или значими рискови фактори за туберкулоза, независимо от отрицателния тест за туберкулоза и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да бъде потвърдено провеждането на адекватен курс на лечение.

Въпреки профилактичното лечение за туберкулоза, при пациенти, лекувани с Humira се срещат случаи на реактивиране на туберкулоза. Някои пациенти, които са били успешно лекувани за активна туберкулоза, са развили повторно активна туберкулоза, по време на лечение с Humira.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечението с Humira възникнат признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна

инфекция (напр. персистираща кашлица, изтощение/загуба на тегло, леко повишена температура, апатия).

Други опортюнистични инфекции

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

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

Реактивация на хепатит В

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

Носителите на HBV, които се нуждаят от лечение с Humira, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, Humira трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително Humira, са били свързани с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски доказателства за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражнят повишено внимание при обмисляне прилагането на Humira при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обмисли прекратяване на приема на Humira. Има установена връзка между интермедиерния увеит и демиелинизиращите заболявания на централната нервна система. При пациенти с неинфекциозен интермедиерен увеит трябва да се извършва неврологична оценка преди започването, както и редовно по време на лечението с Humira, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с Humira са редки по време на клиничните проучвания. Несериозните алергични реакции, свързани с Humira са нечести по време на клиничните проучвания. Получавани са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия след прилагане на Humira. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Humira трябва незабавно да се преустанови и да се започне съответното лечение.

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с Humira, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т-, В-, NK-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

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

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които фатални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението ≤ 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са били лимфоми. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено завършва фатално. Някои от тези хепатолиенални Т-клетъчни лимфоми, свързани с Humira, са възникнали при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или 6-меркаптопурин с Humira. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Humira (вж. точка 4.8).

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

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

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

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

Хематологични реакции

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

Ваксинации

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

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

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

Застойна сърдечна недостатъчност

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

Автоимунни процеси

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

Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

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

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

Хирургия

Налице е ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с Humira. Ако се планира хирургична интервенция трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Humira, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Налице е ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават Humira.

Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор към лечението на болестта на Crohn, може да показва наличие на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че Humira не влошава или причинява стриктури.

Хора в старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с Humira пациенти на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока от тази сред пациентите на възраст под 65 години (1,5%). Някои от случаите са с фатален изход. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2100) бременни жени с раждане на живо дете с експозиция на адалимумаб, включително повече от 1500 бременности, с експозиция на адалимумаб през първия триместър, които не показват повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Крон (БК), лекувани с адалимумаб поне през първия триместър и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е честотата на големи вродени дефекти. Честотата на бременностите, завършващи с поне едно живородено дете с голям вроден дефект е 6/69 (8,7%) при жените с РА, лекувани с адалимумаб и 5/74 (6,8%) при нелекуваните жени с РА (некоригиран OR 1,31, 95% CI 0,38 – 4,52) и 16/152 (10,5%) при жените с БК, лекувани с адалимумаб и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% CI 0,31 – 4,16). Коригираният OR (отчитащ разликата в изходните стойности) е 1,10 (95% CI 0,45 – 2,73) при комбинирани РА и БК. За вторичните крайни точки спонтанни аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са докладвани случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Humira повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Humira (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Humira е проучван в основни контролирани и отворени проучвания при 9 506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и пациенти с аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6 089 пациенти, получаващи Humira и 3 801 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период.

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

Най-често докладваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синузит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, хеморагия, болка или подуване), главоболие и мускуло-скелетна болка.

Докладвани са сериозни нежелани реакции за Humira. TNF-антагонистите, като Humira засягат имунната система и тяхната употреба може да въздейства върху защитата на тялото срещу инфекции и рак. Фатални и живото-застрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепато-спленален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на Humira.

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

Педиатрична популация

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е преставен по системо-органни класове и честота в таблица 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). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системо-органни класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 6
Нежелани реакции

Системо-органни класове	**Честота**	**Нежелана реакция**
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, 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)]
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза[1)], васкулит
	Редки	Анафилаксия[1)]
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни окончания
	Нечести	Мозъчносъдови инциденти [1)] тремор, невропатия

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

	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата[1)]
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит реактивация на хепатит 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 дерматомиозита
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес

	Редки	Лупус-подобен синдром[1)]
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците хематурия
	Нечести	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия[1)]
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кървенето (включително удължаване на активираното парциално тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

*допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8
**включително отворените продължения на проучванията
[1)] включително данни от спонтанни съобщения

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност при пациенти с ГХ, лекувани с Humira ежеседмично, е в съответствие с познатия профил на безопасност на Humira.

Увеит

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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 12,9% от пациентите, лекувани с Humira, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение със 7,2% от пациентите, получили плацебо или активна контрола.

Реакциите на мястото на инжектиране, като цяло, не са довели до преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Инфекции

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

Честотата на сериозните инфекции е била 0,04 на пациенто-година при пациентите, лекувани с Humira и 0,03 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола.

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

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини по време на клинични проучвания с Humira при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит). В допълнение, не са наблюдавани злокачествени заболявания при 192 педиатрични пациенти с експозиция от 498,1 пациентогодини по време на клинични проучвания с Humira при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациенто-години по време на клинично изпитване с Humira 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 клинично изпитване с Humira при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основни клинични проучвания на Humira с минимална продължителност от 12 седмици при възрастни пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилитоартрит без рентгенографски данни за АС, псориатичен артрит, псориазис, гноен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациентогодини сред 5 291 лекувани с Humira пациенти *спрямо* честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациентогодини сред 3 444 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 4,0 месеца за Humira и 3,8 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira,пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,7 (1,4, 5,4) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е била 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти.

При комбиниране на контролираните части от тези проучвания с продължаващите и завършени отворени разширения на проучванията с медианна продължителност от приблизително 3,3 години, обхващащи 6 427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната

честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1 000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Съобщените честоти за немеланомните форми на кожен рак и лимфомите са, съответно, приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

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

Автоантитела

При проучвания I - V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания 11,9% от пациентите, лекувани с Humira и 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщили положителни нива в Седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с Humira пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориатичен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупус-подобен синдром. Пациентите са се подобрили след преустановяване на лечението. Нито един пациент не е развил лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

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

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 0,9% от лекуваните с Humira пациенти и при 0,9% от лекуваните с контрола пациенти.

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

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с плакатен псориазис с контролен период от 12 до 24 седмици повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на

нормата) настъпва при 1,8% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,8% от лекуваните контролни пациенти.

Не е наблюдавано повишение на ALT ≥ 3 x ULN в клиничното изпитване фаза 3 на Humira при педиатрични пациенти с плакатен псориазис.

В контролирани клинични проучвания с Humira (начални дози от 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2, следвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4) при пациенти с гноен хидраденит, с продължителност на контролния период, вариращa от 12 до 16 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN се наблюдава при 0,3% от пациентите, лекувани с Humira и при 0,6% от контролните пациенти.

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

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

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF.

Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC_{50} от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични свойства

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

Наблюдавано е също бързо понижаване на нивата на CRP, при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит и гноен хидраденит след лечение с Humira. При пациенти с болестта на Crohn е наблюдавано понижаване на броя на клетките, експресиращи маркерите на възпалението в дебелото черво, включително значимо намаление в експресията на TNFα. Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

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

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

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

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

приключване на първите 52 седмици, на 457 пациенти, включени във фазата на открито продължение, е прилаган 40 mg Humira/Метотрексат през седмица за период до 10 години.

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

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

Всяко от проучванията VI и VII на РА е оценявало по 60 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит на възраст ≥ 18 години. Включените пациенти са били приемащи в момента Humira 40 mg /0,8 ml и са измервали средната си болка на мястото на инжектиране като минимум 3 cm (по Визуално-аналогова скала от 0-10 cm) или са били пациенти, които са започвали прием на Humira 40 mg /0,8 ml. Пациентите са били рандомизирани за прилагане на единична доза Humira 40 mg /0,8 ml или Humira 40 mg /0,4 ml, последвана от еднократно инжектиране на обратното лечение при следващата доза.

Първичната крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторичната крайна точка в проучване IV на РА е било установяването на процента от пациенти, които са достигнали отговор 20 по ACR в Седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V на РА е била установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в Седмица 52. Проучвания III и V на РА са имали за допълнителна първична крайна точка в Седмица 52 установяването на забавяне на прогресията на заболяването (според рентгенологичните резултати). Проучване III на РА е имало за първична крайна точка и установяването на промените в качеството на живот. Първична крайна точка в проучвания VI и VII на РА е била болката на мястото на инжектиране непосредствено след инжектиране, измервано по Визуално-аналогова скала от 0-10 cm.

Отговор по ACR

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

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

Отговор	Проучване I на РА[a**]		Проучване II на РА[a**]		Проучване III на РА[a**]	
	Плацебо/ МТХ[в] n=60	Humira[б]/ МТХ[в] n=63	Плацебо n=110	Humira[б] n=113	Плацебо/ МТХ[в] n=200	Humira[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	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%		
6 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	9,5%	39,1%
12 месеца					9,5%	41,5%
ACR 70	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%		
6 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	2,5%	20,8%
12 месеца					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 Humira прилагани през седмица
[в] МТХ= метотрексат
[**] $p < 0,01$, Humira *спрямо* плацебо

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

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

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

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

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

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

Отговор	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	p-стойност[а]	p-стойност[б]	p-стойност[в]
ACR 20						
52 седмица	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 седмица	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 седмица	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104 седмица	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 седмица	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 седмица	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

Рентгенологичен отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с Humira пациенти са били със средна продължителност на ревматоидния артрит от около 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните увреждания в ставите, която е представена като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, резултата за ерозиите и резултата за стесняването на ставното пространство. Пациентите на Humira/метотрексат са показали статистически значима по-малка рентгенологично оценена прогресия в 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 9).

В откритото продължение на проучване III на РА показват, че намалението в степента на прогресия на структурните увреждания се е задържало в продължение на 8 и 10 години в подгрупа от пациентите. На 8-та година, 81 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg Humira през седмица, са били оценявани рентгенологично. От тях 48 пациенти не са показали

прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка. На 10-та година, 79 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg Humira през седмица, са оценявани рентгенологично. От тях 40 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка.

Таблица 9
Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

	Плацебо/ MTX[а]	Humira/MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX-Humira/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% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и Humira
[в]въз основа на ранков анализ
[г]Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (вж. таблица 10).

Таблица 10
Средни рентгенологични промени в Седмица 52 при проучване V на РА

	MTX n=257 (95% доверителен интервал)	Humira n=274 (95% доверителен интервал)	Humira/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 чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[б] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[в] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

След 52-седмично и 104-седмично лечение, процентът пациенти без прогресия (промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ резултат по Sharp $\leq$ 0,5) е бил значимо по-висок при комбинираната терапия с Humira/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапията с метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%, $p < 0,001$) и монотерапията с Humira (съответно 50,7%, $p < 0,002$ и 44,5%, $p < 0,001$).

В откритото продължение на проучване V на РА, средната промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ резултат по Sharp е била 10,8, 9,2 и 3,9 при пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с метотрексат, монотерапия с Humira и комбинирана терапия с Humira/метотрексат. Съответстващите проценти от пациенти без рентгенологична прогресия са били 31,3%, 23,7% и съответно 36,7%.

Качество на живот и физически функции

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физически функции са били оценени, използвайки индекса на инвалидизация от "Въпросника за оценка на здравето" (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани проучвания, чието установяване е било предварително уточнена първична крайна точка в Седмица 52 при проучване III на РА. Всички дозировки/схеми на прилагане на Humira в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрение в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано в Седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на прилагане на Humira във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрение в сбора от физическите показатели, както и със статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

В проучване III на РА, повечето пациенти, при които е постигнато подобрение във физическата функция и са продължили лечението, подобрението се е задържало до Седмица 520 (120 месеци) на откритото лечение. Подобрение в качеството на живот е било отчитано до Седмица 156 (36 месеца), като подобрението се е задържало през цялото това време.

В проучване V на РА, подобрението в индекса на инвалидизация от HAQ и физическият показател от SF 36, са показали по-голямо подобрение ($p < 0,001$) при комбинираната терапия с Humira/метотрексат *спрямо* монотерапията с метотрексат и монотерапията с Humira, в Седмица 52, което се е задържало до Седмица 104. От 250-те пациенти, завършили откритото продължение на проучването, подобренията във физическата функция са се задържали и през 10-те години от лечението.

Болка на мястото на инжектиране

За сборните кръстосани проучвания VI и VII на РА статистически значима разлика за болка на мястото на инжектиране непосредствено след прилагане на дозата е наблюдавана между Humira 40 mg /0,8 ml и Humira 40 mg /0,4 ml (средна стойност по Визуално-аналогова скала от 3,7cm спрямо 1.2 cm, скала от 0-10 cm, $P < 0,001$). Това е представлявало 84% средно намаление на болката на мястото на инжектиране.

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в две проучвания, при деца с активен полиартикуларен или полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са имали различни видове ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА I и II) (най-често ревматоиден фактор отрицателен или положителен полиартрит и разширен олигоартрит) .

пЮИА-I

Безопасността и ефикасността на Humira е оценена в мултицентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово проучване при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са разделени в две групи, лекувани с МТХ (метотрексат) или нелекувани с МТХ. Пациентите от групата на нелекуваните с метотрексат или никога не са били лекувани с МТХ или са били изтеглени от лечение с МТХ най-малко две седмици преди прилагане на проучваното лекарство. Пациентите са останали на постоянна доза НСПВС или преднизон (≤ 0,2 mg /kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти са приемали 24 mg/m^2 до максимум от 40 mg Humira през седмица в продължение на 16 седмици. Разпределението на пациентите по възраст и минимална, средна и максимална доза по време на фазата OL LI е представено в таблица 11.

Таблица 11
Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимумаб по време на фазата OL LI

Възрастова група	**Изходен брой пациенти n (%)**	**Минимална, средна и максимална доза**
4 до 7 години	31 (18,1)	10, 20 и 25 mg
8 до 12 години	71 (41,5)	20, 25 и 40 mg
13 до 17 години	69 (40,4)	25, 40 и 40 mg

Пациентите, показващи педиатричен отговор 30 по ACR (Американския колеж по радиология) в Седмица 16, са били преценени като подходящи за рандомизиране в двойносляпата (DB) фаза и са приемали или Humira 24 mg/m^2 до максимум от 40 mg, или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо 30% влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, в ≥ 2 активни стави и надхвърлящо 30% подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение.

Таблица 12
Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

Група	**MTX**		**Без MTX**	
Фаза				
OL-LI 16 седмици				
Пед. отговор 30 по ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Резултати за ефикасност				
Двойносляпа 32 седмици	Humira / MTX (N = 38)	Плацебо / MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	Плацебо (N = 28)
Изостряне на заболяването в края на 32 седмица[а] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[б]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[в]
Медианно време до изостряне на заболяването	>32 седмици	20 седмици	>32 седмици	14 седмици

[а] Пед. отговори 30/50/70 по ACR в Седмица 48 са били значимо по-големи от тези при пациентите, лекувани с плацебо
[б] p = 0,015
[в] p = 0,031

Сред повлияните в Седмица 16 (n=144), педиатричните отговори 30/50/70/90 по ACR са се задържали в продължение на до шест години във фаза OLE при пациентите, които са приемали Humira през целия период на проучването. Общо 19 участници, от които 11 в изходната възрастова група от 4 до 12 години и 8 в изходната възрастова група от 13 до 17 години, са били лекувани 6 или повече години.

Обобщените отговори са били, като цяло, по-добри, като по-малко пациенти са развили антитела при лечение с комбинацията на Humira и MTX, в сравнение със самостоятелното прилагане на Humira. Вземайки предвид тези резултати, Humira се препоръчва в комбинация с MTX и като монотерапия при пациенти, при които прилагането на MTX не е подходящо (вж. точка 4.2).

пЮИА-II

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в отворено, многоцентрово проучване при 32 деца (2-<4 години или възраст 4 и повече години и тегло <15 kg) с умерен до тежък активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. Пациентите са получили Humira като еднократна доза, чрез подкожно инжектиране 24 mg/m^2 телесна повърхност (BSA) до максимум от 20 mg всяка втора седмица, в продължение на поне 24 седмици. Повечето пациенти, по време на проучването са използвали MTX, като по-рядко се съобщава за съпътстваща употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

PedACR30 отговора на 12-тата и 24-тата седмица е съответно 93,5% и 90,0%, като е приложен подхода на наблюдаваните данни. Съотношението на пациентите с PedACR50/70/90 отговор на 12-тата и на 24 –тата седмица са съответно 90,3%/61,3%/38,7% и 83,3%/73,3%/36,7%. Сред тези, които са отговорили на лечението (педиатричният ACR30) на 24 –тата седмица (n=27 от 30 пациенти), педиатричните ACR 30 отговори са поддържани до 60 седмици в OLE фаза при пациенти, които са получавали Humira през целия период. Като цяло, 20 пациенти са лекувани в продължение на 60 или повече седмици.

Артрит, свързан с ентезит

Безопасността и ефикасността на Humira са оценявани в едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично изпитване при 46 педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години) с умерен артрит, свързан с ентезит. Пациентите са рандомизирани да получат на 24 mg/m^2 телесна повърхност (body surface area, BSA) Humira до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от открит (OL) период, по време на който пациентите са получавали 24 mg/m^2 BSA Humira до максимум 40 mg през седмица подкожно за още 192 седмици. Първичната крайна точка е процентната промяна от изходно ниво до Седмица 12 в броя на активните стави с артрит (подуване, което не се дължи на малформация или стави със загуба на подвижност плюс болка и/или чувствителност), която е постигната със средно намаление на процента от -62,6% (медиана на процентната промяна -88,9%) при пациентите в групата с Humira в сравнение с -11,6% (медиана на процентната промяна -50,0%) при пациентите в групата на плацебо. Подобрението в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до Седмица Седмица 156 при 26 от 31(84%) пациенти в групата на Humira, останали в проучването.Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобрение във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Ефектът на Humira 40 mg, прилаган през седмица, е бил оценен при 393 пациенти в две рандомизирани 24-седмични, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен анкилозиращ спондилит (средната изходна оценка за активността на заболяването [Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath - BASDAI] е била 6,3 при всички групи), които са имали недостатъчен отговор към стандартната терапия. Седемдесет и девет пациенти (20,1%) са били лекувани съпътстващо с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти и 37 пациенти (9,4%) – с глюкокортикоиди. Заслепеният период е бил последван от открит период, по времето на който пациентите са получавали Humira 40 mg, прилаган през седмица, подкожно, в продължение на до 28 допълнителни седмици. Пациентите (n=215, 54,7%), които не са постигнали оценка при анкилозиращ спондилит (ASAS) 20 на 12-та,16-та, или 20-та седмица, са получавали, по- рано открито адалимумаб 40 mg, през седмица, подкожно, и са разглеждани впоследствие като неотговорили на лечението при статистическите анализи на двойнослепия период.

При по-голямото проучване I на АС при 315 пациенти, резултатите са показали статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на анкилозиращия спондилит при пациентите, лекувани с Humira, в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Значим отговор е отбелязан първо на седмица 2 и е поддържан през всичките 24 седмици (таблица 13).

Таблица 13
Отговор на лечението при плацебо-контролирано проучване на АС – Проучване I
Намаляване на признаците и симптомите

Отговор	Плацебо N=107	Humira 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 Humira и плацебо в Седмици 2, 12 и 24.
[а] Оценки при анкилозиращ спондилит
[б] Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

Пациентите, лекувани с Humira, са имали статистически значимо подобрение в Седмица 12, което е поддържано до Седмица 24, както според SF36, така и според Въпросника за качеството на живот на пациенти с анкилозиращ спондилит [Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, ASQoL].

Сходни тенденции (не всички статистически значими) са били наблюдавани и при по-малкото рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване II на АС при 82 възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с nr-axSpA. Проучването nr-axSpA I оценява пациенти с активен nr-axSpA. Проучването nr-axSpA II е проучване с прекъсване на лечението при пациенти с активен nr-axSpA, които са постигнали ремисия по време на лечение с Humira в открито проучване.

Проучване nr-axSpA I

При проучването nr-axSpA I Humira 40 mg през седмица е била оценена при 185 пациенти в рандомизирано, 12-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с активен nr-axSpA (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath (BASDAI)] е 6,4 за пациенти, лекувани с Humira и 6,5 за тези на плацебо), които са имали неадекватно повлияване или непоносимост към > 1 нестероидни противовъзпалителни средства или с противопоказание за НСПВС.

На изходно ниво, тридесет и три (18%) пациенти са лекувани съпътстващо с болест-модифициращи антиревматични лекарства и 146 (79%) пациенти с НСПВС. Двойнослепият период е последван от отворен период, по време на който пациентите получават подкожно Humira 40 mg през седмица, допълнително до 144 седмици. Резултатите в Седмица 12 показват статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на активен nr-axSpA, при пациенти, лекувани с Humira, в сравнение с плацебо (Таблица 14).

Таблица 14
Резултати за ефикасност при плацебо-контролирано проучване nr-axSpA I

Двойносляпо проучване Отговор в Седмица 12	Плацебо N=94	Humira 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 Inactive Disease	4%	24%***
hs-CRP[г,е,ж]	-0.3	-4.7***
SPARCC[з] MRI Sacroiliac Joints[г,и]	-0.6	-3.2**
SPARCC MRI Spine[г,й]	-0.2	-1.8**

а Оценка на Международно дружество по спондилоартрит
б Bath индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит
в Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит
г Средна промяна от изходното ниво
д n=91 плацебо и n=87 Humira
е С-реактивен протеин с висока чувствителност (mg/L)
ж n=73 плацебо and n=70 Humira
з Сдружение за изследване на анкилозиращ спондилоартрит в Канада
и n=84 плацебо и Humira
й n=82 плацебо и n=85 Humira
***, **, * Статистически значимо съответно, при p < 0,001, < 0,01 и < 0,05, за всички сравнения между Humira и плацебо.

В открито разширение, подобрението на признаците и симптомите е поддържано с терапия с Humira до Седмица 156.

Намаляване на възпалението

Значително подобрение на признаците на възпаление измерено с hs-CRP и MRI на сакроилиачните стави и гръбначния стълб, е било поддържано при пациенти, лекувани с Humira до Седмица 156 и Седмица 104, съответно.

Качество на живот и физическа активност

Свързаното със здравето качество на живот и физическа активност са оценени с помощта на HAQ-S и SF-36 въпросници. От изходно ниво до 12-та седмица Humira е показала статистически значимо по-голямо подобрение в крайният резултат на HAQ-S, и при SF-36 резултат на физическата компонента (PCS), в сравнение с плацебо. Подобряване на качеството на живот и физическата активност е било поддържано по време на открито продължение до Седмица 156.

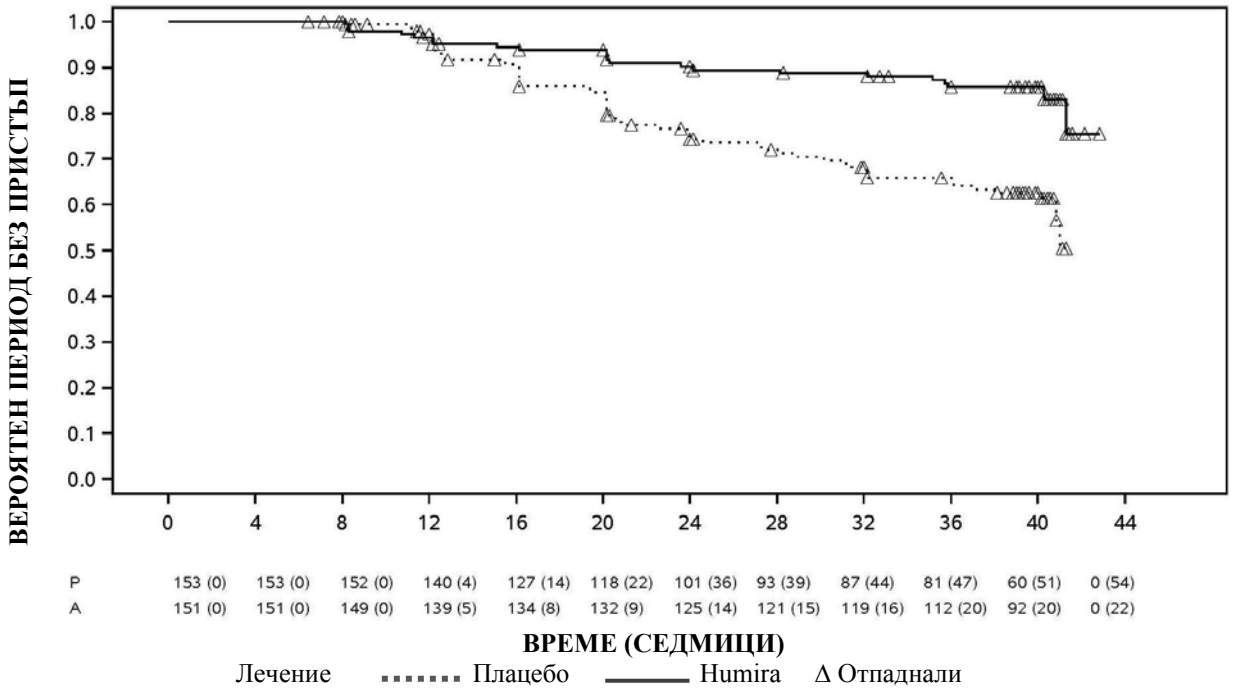
Проучване nr-axSpA II

673 пациенти с активен nr-axSpA (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath (BASDAI)

е 7.0] с неадекватен отговор към ≥ 2 НСПВС или непоносимост или противопоказания за НСПВС са включени в откритият период на проучването nr-axSpA II, през което време получават Humira 40 mg през седмица в продължение на 28 седмици. За тези пациенти има обективни доказателства за възпаление на сакроилиачните стави или гръбначния стълб, доказани с ЯМР или повишени нива на hs-CRP. Пациентите, които постигат устойчива ремисия в продължение на минимум 12 седмици (N=305) (ASDAS < 1,3 на Седмици 16, 20, 24 и 28) през открития период, в последствие са рандомизирани да получават или продължение на лечението с Humira 40 mg през седмица (N=152), или плацебо (N=153) за допълнителен период от 40 седмици в условията на двойно-сляп плацебо-контролиран период (обща продължителност на проучването 68 седмици). На пациентите с пристъп на болестта по време на двойно-слепия период е разрешено спасително лечение с Humira 40 mg през седмица в продължение на минимум 12 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност е делът на пациенти без пристъп на болестта до Седмица 68 от проучването. Пристъп по определение е оценка по ASDAS ≥ 2.1 при две последователни посещения през период от четири седмици. По-голяма част от пациентите, приемащи Humira, не получават пристъп на болестта през двойно-слепия период, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо (70,4% спрямо 47,1%, p<0.001) (Фигура 1)

Фигура 1: Графики по Kaplan-Meier, обобщаващи времето до настъпване на пристъп при проучване nr-axSpA II



Забележка: P = Плацебо (брой на пациенти в риск (пристъп)); A = HUMIRA (брой на пациенти в риск (пристъп)).

От 68 пациенти с пристъп в групата с прекъсване на лечението, 65 пациенти завършват 12-седмично лечение със спасително прилагане на Humira, като от тях 37 (56,9%) се връщат в ремисия (ASDAS < 1,3) след 12-седмично възобновяване на лечението в открито проучване.

До Седмица 68 пациентите, получаващи продължително лечение с Humira, показват статистически значимо по-голямо подобрение по отношение на признаците и симптомите на болестта – активен nr-axSpA, в сравнение с пациентите, прекъснали лечението в рамките на двойнослепия период на проучването (Таблица 15).

Таблица 15
Резултати за ефикасност при плацебо-контролиран период на проучване nr-axSpA II

Двойно-сляпо **Отговор в Седмица 68**	**Плацебо** **N=153**	**Humira** **N=152**
ASAS[а,б] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[а,б] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[а] частична ремисия	26,8%	42,1%**
ASDAS[в] Неактивно заболяване	33,3%	57,2%***
Частичен пристъп[г]	64,1%	40,8%***

[а] Оценка на Международно дружество по спондилоартрит
[б] Изходно ниво по определение е незаслепено изходно ниво, когато пациентите имат активно заболяване.
[в] Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит
[г] Частичен пристъп по определение е оценка по ASDAS ≥ 1,3, но < 2,1 при две последователни посещения.
***,** Статистически значими при p < 0,001 и < 0,01 съответно за всички сравнения между Humira и плацебо.

Псориатичен артрит

Humira 40 mg, прилаган през седмица, е проучван при пациенти с умерено до тежко изразен активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани проучвания, проучвания I и II на ПсА. Проучване I на ПсА с 24-седмична продължителност, е обхванало 313 възрастни пациенти, с недостатъчен отговор към терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, от които приблизително 50% са приемали метотрексат. Проучване II на ПсА с 12-седмична продължителност, е обхванало 100 пациенти, с недостатъчен отговор към терапия с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти. При приключване и на двете проучвания, 383 пациенти са били включени в открито продължение на проучването, в което е прилагана 40 mg Humira през седмица.

Няма достатъчно доказателства за ефикасността на Humira при пациенти с подобен на псориатична артропатия анкилозиращ спондилит, поради малкия брой проучени пациенти.

Таблица 16
Отговори по ACR в плацебо-контролирани проучвания на псориатичен артрит (процент пациенти)

	Проучване I на ПсА		Проучване II на ПсА	
Отговор	Плацебо N=162	Humira N=151	Плацебо N=49	Humira N=51
ACR 20				
12 седмица	14%	58%***	16%	39%*
24 седмица	15%	57%***	неприл.	неприл.
ACR 50				
12 седмица	4%	36%***	2%	25%***
24 седмица	6%	39%***	неприл.	неприл.
ACR 70				
12 седмица	1%	20%***	0%	14%*
24 седмица	1%	23%***	неприл.	неприл.

***p < 0,001 за всички сравнения между Humira и плацебо
*p < 0,05 за всички сравнения между Humira и плацебо
неприл. неприложимо

ACR отговорите при проучване I на ПсА са били сходни със и без съпътстващо лечение с метотрексат.

ACR отговорите са поддържани при отвореното продължение на проучването до 136 седмици.

В проучванията за псориатичен артрит са били оценени рентгенографските промени. Рентгенографии на ръце, китки и стъпала са направени на изходно ниво и в Седмица 24 по време на двойнослепия период, когато пациентите са били на Humira или плацебо, и в Седмица 48, когато всички пациенти са били открито на Humira. Използван е модифициран общ резултат по Sharp (modified Total Sharp Score, mTSS), който включва дисталните интерфалангеални стави (т.е. не е идентичен с модифицирания общ резултат по Sharp (TSS), използван за ревматоидния артрит).

Лечението с Humira е намалило степента на прогресия на периферното ставно увреждане, в сравнение с лечението с плацебо, според измерената промяна от изходното ниво на mTSS (средна стойност + SD), 0,8 ± 2,5 в групата на плацебо (в Седмица 24), в сравнение с 0,0 ± 1,9; ($p < 0,001$) в групата на Humira (в Седмица 48).

При пациентите, лекувани с Humira, без рентгенографска прогресия от изходното ниво до Седмица 48 (n=102), 84% са продължили да показват липса на рентгенографска прогресия през 144-те седмици на лечението.
Пациентите, лекувани с Humira, са показали статистически значимо подобрение на физичните функции, оценено по HAQ и Кратката форма на изследването върху здравето (SF 36), в сравнение с пациентите на плацебо, на седмица 24. Подобряването на физичните функции е продължило и през откритото продължение до Седмица 136.

Псориазис

Безопасността и ефективността на Humira са проучени при възрастни пациенти с хроничен псориазис с плаки (≥ 10% BSA засягане и Псориатична област и Индекс на тежест (PASI) ≥ 12 или ≥ 10), които са били кандидати за системна терапия или фототерапия в рандоминизирани, двойнослепи проучвания. 73% от пациентите, включени в проучвания I и II на псориазис, са получавали предшестваща системна терапия или фототерапия. Безопасността и ефикасността на Humira са проучени и при възрастни пациенти с умерен до тежък хроничен псориазис с плаки в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата, които са били кандидати за системна терапия в рандомизирано двойносляпо проучване (Проучване III на псориазис).

В проучване I на псориазис (REVEAL) са оценени 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. В период А, пациентите са получавали плацебо или Humira в първоначална доза от 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза. След 16-седмично лечение, пациентите които са достигнали най-малко отговор 75 по PASI (PASI резултат на подобрение от най-малко 75%, спрямо изходното ниво), са включени в период Б и са получавали открито 40 mg Humira през седмица. Пациентите, които са поддържали ≥ 75 отговор по PASI в Седмица 33 и са били първоначално рандомизирани на активно лечение в период А, са били повторно рандомизирани в период В да получават 40 mg Humira през седмица или плацебо в продължение на допълнителни 19 седмици. При всички групи на лечение, средният резултат спрямо изходния резултат по PASI е бил 18,9, а изходния резултат на PGA (Physician's Global Assessment) е варирал в границите от "умерен" (53% от включените участници) до "тежък" (41%) и "много тежък" (6%).

Проучване II на псориазис (CHAMPION) сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо метотрексат (MTX) и плацебо при 271 пациенти. Пациентите са получили плацебо, първоначална доза MTX от 7,5 mg, а след това нарастващи дози до Седмица 12, с максимална доза от 25 mg, или първоначална доза от 80 mg Humira, последвана от 40 mg през седмица (една седмица след първоначалната доза) за 16 седмици. Няма налични данни, сравняващи Humira и MTX след 16 седмици на лечение. При пациентите, получаващи MTX, които са постигнали ≥PASI 50 отговор в 8 и/или 12 седмица, не е допуснато по-нататъшно увеличаване на дозата. Във всички групи на лечение, на изходно ниво средният резултат по PASI е бил 19,7, а PGA резултатът на изходно ниво е варирал от "лек"(<1%) до "умерен"(48%) до "тежък" (46%) до "много тежък"(6%).

Пациентите, участващи във всички Фаза 2 и Фаза 3 проучвания на псориазис, са били оценени като подходящи за включване в откритото продължение на проучването, при което са получавали Humira най-малко 108 допълнителни седмици.

В проучвания I и II на псориазис, първична крайна точка е бил процентът пациенти, които са достигнали отговор 75 по PASI от изходното ниво, в Седмица 16 (вж. таблици 17 и 18).

Таблица 17
Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати за ефикасност в Седмица 16

	Плацебо N=398 N(%)	**Humira 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 достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой		
[б] p< 0,001 Humira спрямо плацебо		

Таблица 18
Ps Проучване II (CHAMPION) - Резултати за ефикасност в Седмица 16

	Плацебо N=53 N(%)	**MTX N=110 N(%)**	**Humira 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 Humira спрямо плацебо			
[б] p<0,001 Humira спрямо метотрексат			
[в] p<0,01 Humira спрямо плацебо			
[г] p<0,05 Humira спрямо метотрексат			

В проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са били с отговор 75 по PASI и са били повторно рандомизирани на плацебо в Седмица 33, в сравнение с 5% продължили на Humira, p<0,001, са показали "загуба на задоволителен отговор" (PASI резултат след Седмица 33 и след това или преди Седмица 52, достигнали до <PASI 50 отговор, съотнесен към изходното ниво, с минимум 6-точки увеличение на PASI резултата, съотнесен към Седмица 33). От пациентите, които са загубили задоволителния отговор след повторното рандомизиране на плацебо и след това са били включени в отвореното разширено проучване, 38% (25/26) и 55% (36/66) са достигнали отново отговор 75 по PASI, съответно след 12 и 24 седмици на възобновено лечение.

Общо 233 пациенти с отговор 75 по PASI 75 в Седмица 16 и Седмица 33 са получили продължително лечение с Humira за 52 седмици в проучване I на псориазис, и са продължили Humira в откритото продължение на проучването. Отговор 75 по PASI и отчетливата или минимална честота на отговор по PGA при тези пациенти са били, съответно 74,7% и 59,0%, след допълнително 108-седмично открито лечение (общо 160 седмици). В анализа, при който всички пациенти, които са отпаднали от проучването поради нежелани лекарствени реакции или липса на ефикасност, или чиято доза е повишена, са били разглеждани за такива без отговор, отговор 75 по PASI и отчетливата или минимална честота на отговор по PGA при тези пациенти са били, съответно 69,6% и 55,7%, след допълнително 108 седмично открито лечение (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти с траен отговор са участвали в отвореното продължение на проучването за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. В периода на прекратяване на лечението, симптомите на псориазис са се възвърнали постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA "умерено" или по-лошо), приблизително 5 месеца. Нито един от пациентите не е получил ребаунд ефект по време на периода на прекратяване на лечението. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са участвали в периода на възобновяване на лечението имат PGA отговор "отчетлив" или "минимален" след 16-седмично възобновено лечение, независимо от това дали са имали релапс, по време на периода на прекратяване на лечението (съответно 69,1%[123/178] и 88,8% [95/107] за пациентите с релапс и тези без релапс, в периода на прекратяване на лечението). Сходен профил на безопасност, с този преди прекратяване на лечението, е наблюдаван и по време на възобновеното лечение.

Значителни подобрения от изходното ниво в Седмица 16, в сравнение с плацебо (Проучване I и II) и MTX (Проучване II), са били демонстрирани в резултатите от DLQI (Dermatology Life Quality Index). В Проучване I, обобщените резултатите на подобренията във физичния и психологичния компонент от SF-36, са били също значителни, в сравнение с плацебо.

В отвореното продължение на проучването, при пациенти, чиято доза е повишена от 40 mg през седмица до 40 mg седмично, поради PASI отговор под 50%, 26,4% (92/349) и 37,8% (132/349) от пациентите са достигнали отговор 75 по PASI съответно на Седмица 12 и 24.

Проучване III на псориазис (REACH) сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо плацебо при 72 пациенти с умерен до тежък хроничен псориазис с плаки в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg Humira, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 16 седмици. На Седмица 16 статистически значимо по-голям процент от пациентите, получили Humira, са достигнали „чист" или „почти чист" PGA отговор за ръцете и/или стъпалата, в сравнение с пациенти, получили плацебо (30,6% спрямо 4,3%, съответно [P = 0,014]).

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg Humira, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с Humira за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноките включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж Таблица 19). Humira показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата (BSA≥10% (60% от пациентите) и BSA<10% и ≥5% (40% от пациентите)).

Таблица 19: Ps Проучване IV - Резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

Крайна точка	Седмица 16 Плацебо-контролирано		Седмица 26 Плацебо-контролирано		Седмица 52 Открито
	Плацебо N=108	Humira 40 mg през седмица N=109	Плацебо N=108	Humira 40 mg през седмица N=109	Humira 40 mg през седмица N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F чисто/минимално и ≥2-степен на подобрение (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Обща промяна в проценти на псориазис на ноктите на ръцете, NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p<0,001, Humira *спрямо* плацебо

Пациенти, лекувани с Humira са показали статистически значимо подобрение на седмица 26 в сравнение с плацебо при DLQI.

Педиатричен плакатен псориазис

Ефикасността на Humira е оценявана в едно рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване на 114 педиатрични пациенти от 4-годишна възраст с тежък хроничен плакатен псориазис (определен по PGA със засягане ≥ 4 или > 20% BSA, или засягане > 10% BSA с много плътни лезии, или по PASI ≥ 20, или ≥ 10 с клинично значимо засягане на лицето, гениталиите или ръцете/ стъпалата), който се контролира недостатъчно с локална терапия и хелиотерапия или фототерапия.

Пациентите получават Humira 0,8 mg/kg през седмица (до 40 mg), 0,4 mg/kg през седмица (до 20 mg) или метотрексат 0,1 – 0,4 mg/kg седмично (до 25 mg). На седмица 16 повече пациенти, рандомизирани за получаване на Humira 0,8 mg/kg, имат положителни отговори за ефикасност (напр. PASI 75), отколкото болните, рандомизирани за получаване на 0,4 mg/kg през седмица или MTX.

Таблица 20: Резултати за ефикасност при педиатричен плакатен псориазис след 16 седмици

	MTX[а] N=37	Humira 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, Humira 0,8 mg/kg спрямо MTX [в] P=0,083, Humira 0,8 mg/kg спрямо MTX		

Пациентите които достигат PASI 75 и PGA „чисто" или „минимално", се оттеглят от лечението до 36 седмици и се проследяват за загуба на контрол на заболяването (т.е. влошаване на PGA с най-малко 2 степени). Пациентите са лекувани след това с адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица в продължение на още 16 седмици, като честотата на отговор, наблюдавана по време на повторното лечение, е подобна на тази през предшестващия двойносляп период: PASI 75 отговор при 78,9% (15 от 19 лица) и PGA „чисто" или „минимално" при 52,6% (10 от 19 лица).

В откритията период на проучването отговорите PASI 75 и PGA „чисто" или „минимално" се поддържат до още 52 седмици без нови находки, свързани с безопасността.

Гноен хидраденит

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно удължено отворено проучване при възрастни пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ), които са имали непоносимост, противопоказание или недостатъчен отговор на най-малко 3-месечен пробен период на системна терапия с антибиотици. Пациентите в ГХ-I и ГХ-II са имали заболяване в стадий II или III по Hurley, с най-малко 3 абсцеса или възпалителни възли.

Проучването ГХ-I (PIONEER I) оценява 307 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или Humira при начална доза от 160 mg в седмица 0, 80 mg в седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. Съпътстващата употреба на антибиотици не е била разрешена по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които са получавали Humira в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (Humira 40 mg всяка седмица, Humira 40 mg през седмица

или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са били рандомизирани на плацебо в период А, са определени да получават Humira 40 mg всяка седмица в период В.

Проучване ГХ-II (PIONEER II) оценява 326 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или Humira при начална доза от 160 mg в седмица 0, 80 mg в седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. 19,3% от пациентите са продължили изходната перорална антибиотична терапия по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които са получавали Humira в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (Humira 40 mg всяка седмица, Humira 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са били рандомизирани на плацебо в период А, са определени да получават плацебо за период В.

Пациентите, участващи в проучвания ГХ-I и ГХ-II, са били подходящи за участие в открито продължение на проучването, в което Humira 40 mg се е прилагало всяка седмица. Средната експозиция на адалимумаб при всички популации е била 762 дни. По време на всичките три проучвания пациентите са прилагали всеки ден локално антисептично измиване.

Клиничен отговор

Намаляването на възпалителни лезии и предотвратяването на влошаването на абсцесите и на дренирането на фистулите са оценени с използването на Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR; поне 50% намаление на общия брой абсцеси и възпалителни възли, без увеличение на броя на абсцесите и без увеличение на броя на дренираните фистули спрямо изходните стойности). Намаляването на свързаната с ГХ кожна болка е оценено с помощта на Числова оценъчна скала при пациенти, които са влезли в проучването с началната изходна оценка от 3 или повече по скала от 11 точки.

Значително по-голям процент от пациентите, лекувани с Humira, в сравнение с тези на плацебо, са постигнали HiSCR в седмица 12. Значително по-голям процент от пациентите в проучването ГХ-II имат клинично значимо намаление на свързаната с ГХ кожна болка в седмица 12 (вж. Таблица 21). Пациентите, лекувани с Humira, са имали значително намален риск от обостряне на заболяването по време на първите 12 седмици от лечението.

Таблица 21: Резултати от ефикасността в 12-та седмица, проучвания ГХ I и II

	Проучване ГХ I		**Проучване ГХ II**	
	Плацебо	**Humira 40 mg седмично**	**Плацебо**	**Humira 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%) ***
* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, Humira 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 Humira 40 mg всяка седмица значително намалява риска от влошаване на абсцесите и дрениране на фистулите. Приблизително два пъти повече е делът на пациентите в плацебо групата през първите 12 седмици на проучванията ГХ-I и ГХ-II в сравнение с тези в групата на Humira, които са имали влошаване на абсцесите (съответно 23,0% срещу 11,4%) и дрениране на фистулите (съответно 30,0 % спрямо 13,9%).

В седмица 12 е било демонстрирано по-голямо подобрение от изходното ниво в сравнение с плацебо в специфичното за кожата, свързано със здравето качество на живот, измерено чрез Дерматологичния индекс на качество на живот (DLQI; проучвания ГХ-I и ГХ-II), в общата

удовлетвореност на пациента от медикаментозно лечение, измерена чрез Въпросника за удовлетворение от лечението с медикаменти (TSQM; проучвания ГХ-I и ГХ-II), и във физическо здраве, измерено чрез обобщената оценка по физическата компонента на SF-36 (проучване ГХ-I).

При пациенти с поне частичен отговор на Humira 40 mg веднъж седмично в седмица 12 процентът HiSCR в седмица 36 е по-висок при пациентите, които продължават ежеседмично Humira, отколкото при пациенти, при които честотата на приема е била намалена до през седмица или при които лечението е прекратено (вж. Таблица 22).

Таблица 22: Дял на пациентите[а], постигнали HiSCR[б] в седмици 24 и 36 след преназначаване на терапията на един път седмично Humira в седмица 12

	Плацебо (прекратяване на лечението) N = 73	**Humira 40 mg през седмица N = 70**	**Humira 40 mg седмично N = 70**
Седмица 24	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
Седмица 36	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)

[а] Пациенти с поне частичен отговор на Humira 40 mg седмично след 12 седмици на лечение.

[б] Пациентите, отговарящи на определените от протокола критерии за загуба на отговор или за липса на подобрение, са задължени да прекратят проучванията и са считани за неповлияни.

Сред пациентите, които са имали поне частично повлияване в седмица 12 и които са получавали непрекъсната седмична терапия с Humira, процентът на HiSCR на седмица 48 е 68,3%, а в седмица 96 - 65,1%. Дългосрочното лечение с Humira 40 mg седмично за 96 седмици не установява нови находки, свързани с безопасността.

Сред пациентите, чието лечение с Humira е било прекратено в 12-а седмица на проучванията ГХ-I и ГХ-II, процентът на HiSCR 12 седмици след повторно започване на лечение с Humira 40 mg веднъж седмично се връща до нива, сходни с наблюдаваните преди прекратяването му (56,0%).

Гноен хидраденит при юноши

Няма клинични изпитвания с Humira при пациенти в юношеска възраст с ГХ. Ефикасността на адалимумаб за лечение на юноши с ГХ се предполага въз основа на доказаната ефикасност и връзката експозиция-отговор при възрастни пациенти с ГХ и на вероятността ходът на заболяването, патофизиологията и лекарствените ефекти да са по същество подобни на тези при възрастни, при същите нива на експозиция. Безопасността на препоръчителната доза адалимумаб в популацията на юношите с ГХ се основава на профила на безопасност при другите показания на адалимумаб както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, които са на лечение с подобни или по-често прилагани дози (вж. точка 5.2).

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени при над 1 500 пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Съпътстващо са допускани постоянни дози от аминосалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите са продължили да получават най-малко едно от тези лекарства.

Индуцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I на CD (CLASSIC I) и проучване II на CD (GAIN). В проучване I на CD,

299 нелекувани с TNF-антагонист пациенти са рандомизирани в една от четирите терапевтични групи; плацебо в Седмици 0 и 2, 160 mg Humira в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2, 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2 и 40 mg в Седмица 0 и 20 mg в Седмица 2. В проучване II на CD, 325 пациенти, които са загубили отговора или имат непоносимост към инфликсимаб, са рандомизирани да получават или 160 mg Humira в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2 или плацебо в Седмици 0 и 2. Първично неотговорилите са изключени от проучванията и следователно тези пациенти не са оценявани след това.

Поддържането на клинична ремисия е оценено в проучване III на CD (CHARM). В проучване III на CD, 854 пациенти са получили отворено 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2. В Седмица 4 пациентите са рандомизирани на 40 mg на всяка втора седмица, 40 mg на всяка седмица, или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите с клиничен отговор (намаляване на CDAI $\geq$ 70) в Седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в Седмица 4. Кортикостероиди конуса е разрешено след Седмица 8.

В таблица 23 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

Таблица 23
Индукция на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

	Проучване I на CD: пациенти, неприемали инфликсимаб			**Проучване II на CD: пациенти, предходно приемали инфликсимаб**	
	Плацебо N=74	**Humira 80/40 mg N=75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Плацебо N=166**	**Humira 160/80 mg N=159**
Седмица 4					
Клинична ремисия	12%	24%	36%*	7%	21%*
Клиничен отговор (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Всички p-стойности са чифтни сравнения на съотношенията Humira *спрямо* плацебо
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Сходни честоти на ремисиите са наблюдавани за водещите до индукция схеми на прилагане от 160/80 mg и 80/40 mg до Седмица 8, а нежеланите събития са наблюдавани по-често в групата, приемала 160/80 mg.

В Седмица 4 на проучване III на CD, при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в Седмица 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в таблица 24. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

Свързаните със заболяването хоспитализации и хирургически намеси са статистически значимо по-малко при адалимумаб, в сравнение с плацебо в Седмица 56.

Таблица 24
Поддържане на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

	Плацебо	**40 mg Humira през седмица**	**40 mg Humira всяка седмица**
Седмица 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Клинична ремисия	17%	40%*	47%*
Клиничен отговор (CR-100)	27%	52%*	52%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за >=90 дни[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Клинична ремисия	12%	36%*	41%*
Клиничен отговор (CR-100)	17%	41%*	48%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за >=90 дни[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ за чифтните сравнения на съотношенията Humira *спрямо* плацебо
** $p < 0,02$ за чифтните сравнения на съотношенията Humira *спрямо* плацебо
[a] от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

Сред пациентите, които нямат отговор в Седмица 4, 43% от пациентите на поддържащо лечение с Humira отговарят до Седмица 12, в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати предполагат, че за някои пациенти, при които няма отговор до Седмица 4 има положителен ефект от продължителната поддържаща терапия през Седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не води до значимо по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

117 от 276 пациенти от проучване I на CD и 272 от 777 пациенти от проучвания II и III на CD са проследени в продължение най-малко на 3-годишна открита терапия с адалимумаб. 88 и 189 пациенти, съответно, са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия. Клиничният отговор (CR-100) е задържан, съответно, при 102 и 233 пациенти.

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD, статистически значимо подобрение в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителна болест на червата (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) е достигнато в Седмица 4 при пациентите, рандомизирани на Humira 80/40 mg и 160/80 mg, в сравнение с плацебо, както и в Седмици 26 и 56 на проучване III на CD при групите, лекувани с адалимумаб в сравнение с групата на плацебо.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Humira е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично проучване, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на индукционно и поддържащо лечение с дози, в зависимост от телесното тегло (< 40 kg или ≥ 40 kg) при 192 педиатрични пациенти на възраст между 6 и 17 години (включително), с умерена до тежка болест на Crohn (CD), определена като индекс на активността на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) със скор > 30. При пациентите е трябвало да липсва отговор към конвенционалната терапия на CD (включително кортикостероиди, и/или имуномодулатор) за CD. Също така, пациентите може вече да са загубили отговор или да имат непоносимост към инфликсимаб.

Всички пациенти получават отворено индукционно лечение в доза, въз основа на изходното си телесно тегло: 160 mg в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2 за пациенти ≥ 40 kg и 80 mg и 40 mg съответно за тези < 40 kg.

В Седмица 4, участниците са рандомизирани 1:1, въз основа на телесното си тегло или по време на ниската доза или по време на стандартната доза на поддържащата схема, както е показано в таблица 25.

Таблица 25
Подържаща схема

Тегло на пациента	**Ниска доза**	**Стандартна доза**
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия в Седмица 26, определена като PCDAI скор ≤ 10.

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скора с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 26. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 27.

Таблица 26
Педиатрично проучване на CD
PCDAI Клинична ремисия и Отговор

	Стандартна Доза 40/20 mg 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 27 **Педиатрично проучване на CD** **Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата**			
	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица	**Ниска Доза 20/10 mg** през седмица	**P стойност**[1]
Прекратили кортикостероидите	**N= 33**	**N=38**	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите[2]	**N=60**	**N=57**	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия[3]	**N=15**	**N=21**	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p стойност за Стандартната доза спрямо Ниската доза.
[2] Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена само в Седмица 26 или след нея по преценка на изследователя, ако пациентът изпълнява критерия за клиничен отговор
[3] определена като затваряне на всички фистули, които са първоначално установени за поне 2 последователни визити след изходно ниво

Статистически значимо повишаване (подобрение) от изходно ниво до Седмица 26 и 52 е наблюдавано в индекса на телесната маса и скоростта на растеж и за двете терапевтични групи.

Статистически и клинично значимо подобрение от изходното ниво е било също наблюдавано и в двете терапевтични групи относно параметрите за качеството на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n=100) от педиатричното проучване на CD са продължили в дългосрочно, отворено продължение на проучването. След 5-годишна терапия с адалимумаб 74,0% (37/50) от останалите в проучването 50 пациенти са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия, а 92,0% (46/50) от пациентите — с клиничен отговор според PCDAI.

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози Humira са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (резултат/скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски подрезултат от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

При проучване UC-I, 390 пациенти, които не са получавали лечение с TNF-антагонисти са рандомизирани на плацебо в Седмици 0 и 2, на 160 mg Humira в Седмица 0, последвано от 80 mg Humira в Седмица 2 или на 80 mg Humira в Седмица 0, последвано от 40 mg в Седмица 2. След Седмица 2, пациентите и в двете рамена на адалимумаб са получавали 40 mg през седмица. Клиничната ремисия (дефинирана като резултат по Mayo ≤ 2, без подрезултат > 1) е била оценена в Седмица 8.

В проучване UC-II, 248 пациенти са получавали 160 mg Humira в Седмица 2 и 40 mg през седмица след това, и 246 пациенти са получавали плацебо. Като клинични резултати са оценени влизането в ремисия в Седмица 8 и поддържането на ремисия в Седмица 52.

Пациентите, започнали с 160/80 mg Humira, са достигнали клинична ремисия в Седмица 8 в статистически значително по-високи проценти, в сравнение с плацебо, в проучване UC-I (съответно 18% спрямо 9%, p=0,031) и проучване UC-II (съответно 17% спрямо 9%, p=0,019). В проучванеUC-II, сред лекуваните с Humira, които са в ремисия в Седмица 8, 21/41 (51%) са в ремисия и в Седмица 52.

Резултатите от общата популация при проучването UC-II са показани в таблица 28.

Таблица 28
Отговор, ремисия и оздравяване на лигавиците в проучване UC-II
(Процент пациенти)

	Плацебо	**Humira 40 mg през седмица**
Седмица 52	**N=246**	**N=248**
Клиничен отговор	18%	30%*
Клинична ремисия	9%	17%*
заздравяване на лигавиците	15%	25%*
Пациенти в ремисия без стероиди ≥ 90 дни [a]	6% (N=140)	13%* (N=150)
Седмица 8 и 52		
Продължителен отговор	12%	24%**
Продължителна ремисия	4%	8%*
Продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

Клинична ремисия е с резултат по Mayo ≤ 2, без подрезултат > 1;
Клиничният отговор представлява понижение спрямо изходното ниво на скора по Mayo с ≥3 точки и ≥30% плюс понижение на субскора за ректално кървене [RBS] ≥1 или абсолютен RBS, равен на 0 или 1;
*p<0,05 за сдвоено сравнение на процентите на Humira спрямо плацебо
**p<0,001 за сдвоено сравнение на процентите на Humira спрямо плацебо
[a] От пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

От пациентите, при които е наблюдаван отговор през Седмица 8, 47% са имали отговор, 29% са били в ремисия, 41% са показали заздравяване на лигавицата и 20% са били в ремисия без стероиди ≥ 90 дни през Седмица 52.

Приблизително 40% от пациентите в проучване UC-II са били с неуспешна предшестваща анти-TNF терапия с инфликсимаб. Ефикасността на адалимумаб при тези пациенти е била намалена, в сравнение с тази при пациенти, които не са получавали анти-TNF терапия. Сред пациентите, с неуспешна предшестваща анти-TNF терапия, ремисия в Седмица 52 е достигната от 3% от пациентите на плацебо и 10% от тези на адалимумаб.

Пациентите от проучванията UC-I и UC-II са имали възможност да продължат в отворено, дългосрочно разширено проучването (UC III). След тригодишна терапия с адалимумаб 75% (301/402) продължават да са в клинична ремисия според частичния скор по Mayo.

Честота на хоспитализация

По време на 52-седмичните проучвания UC-I и UC-II са наблюдавани по-ниски честоти на хоспитализация без значение от причината, както и хоспитализации, свързани с UC за рамото на адалимумаб в сравнение с рамото на плацебо. Броят на хоспитализации без значение от причината в групата, приемаща адалимумаб, е 0,18 на пациентогодина в сравнение с 0,26 на пациентогодина при групата, приемаща плацебо, а броят хоспитализации, свързани с UC, е съответно 0,12 на пациентогодина и 0,22 на пациентогодина.

Качество на живот

В проучване UC-II лечението с адалимумаб е довело до подобрения в скора по въпросника за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ).

Увеит

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите са получавали плацебо или Humira в начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Разрешени са били съпътстващи стабилни дози от един небиологичен имуносупресор.

Проучване UV I оценява 217 пациенти с активен увеит, въпреки лечение с кортикостероиди (перорално приеман преднизон, в доза от 10 до 60 mg дневно). Всички пациенти са получили 2-седмична стандартна доза преднизон 60 mg дневно при включване в проучването, последвана от задължителен график на намаляване на дозата, с пълно прекратяване на кортикостероидното лечение до седмица 15.

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващ хронично лечение с кортикостероиди (преднизон през устата, 10 до 35 mg дневно) на изходно ниво, за да се контролира тяхното заболяване. Впоследствие пациентите са подложени на задължителен график на намаляване на дозата, с пълно спиране на кортикостероидното лечение до седмица 19.

Първичната крайна точка на ефикасност при двете проучвания е „времето до неуспех от лечението“. Неуспехът от лечението се определя като многокомпонентен резултат, базиран на възпалителни хориоретинални и/или възпалителни ретинални съдови лезии, степен на възпаление в предната очна предна камера (AC), степен на влошена прозрачност на стъкловидното тяло (VH) и най-добре коригираната зрителна острота (BCVA).

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с Humira, спрямо пациентите, получаващи плацебо (вж. таблица 29). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на Humira върху степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. фигура 2).

Таблица 29
Време до неуспех от лечението при проучвания UV I и UV II

Анализ **Лечение**	**N**	**Неуспех** **N (%)**	**Средно време до неуспех (месеци)**	**КР[а]**	**ИД 95% за КР[а]**	***P*-стойност [б]**
Време до неуспех от лечението в или след седмица 6 в проучване UV I						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Адалимумаб	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Време до неуспех от лечението в или след седмица 2 в проучване UV II						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Адалимумаб	115	45 (39,1)	NE[в]	0,57	0,39, 0,84	0,004

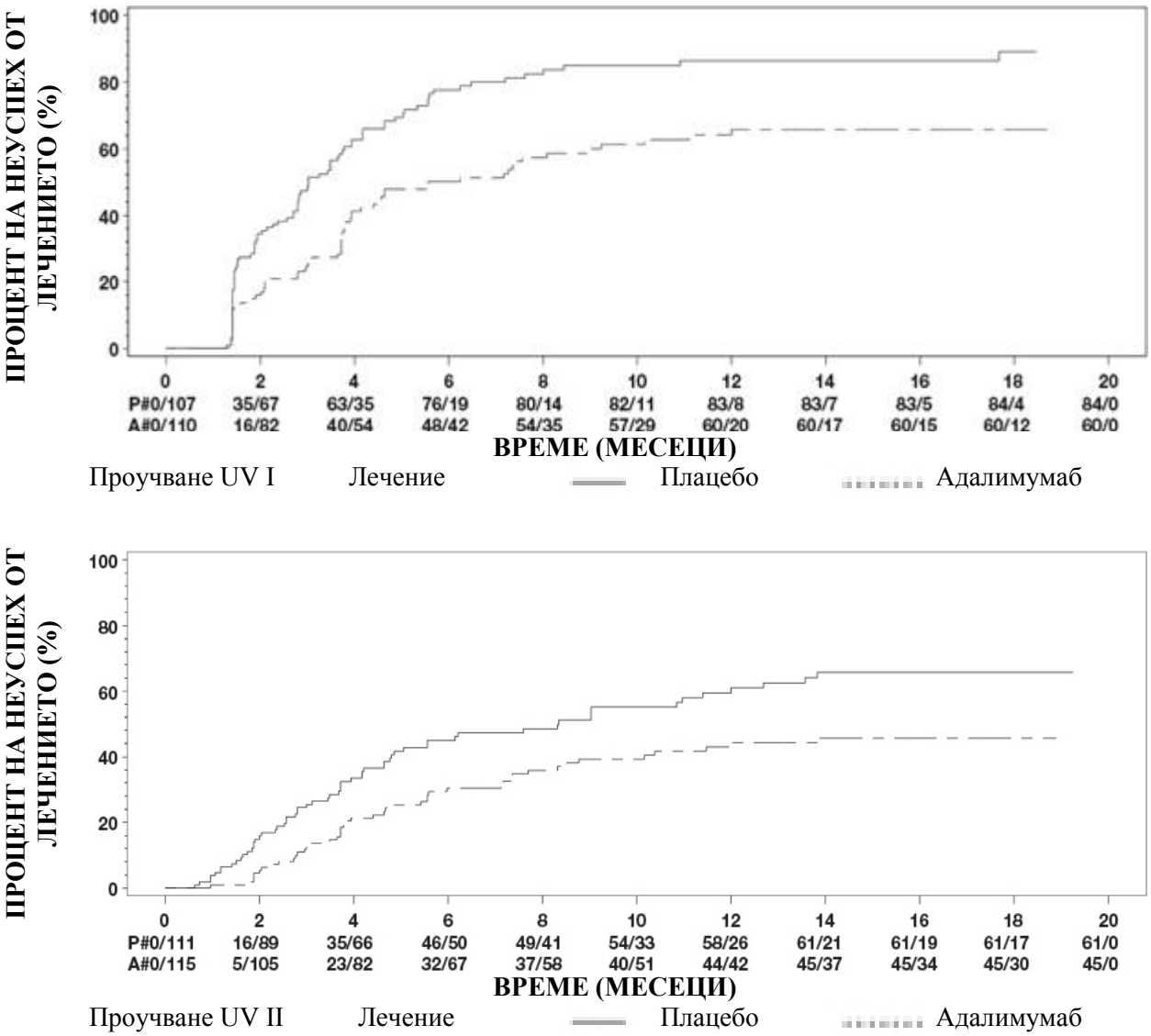
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

[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 наKaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)



Забележка: P# = Плацебо (Брой събития/Брой в риск); A# = HUMIRA (Брой събития/Брой в риск).

При проучване UV I са наблюдавани статистически значими разлики в полза на адалимумаб в сравнение с плацебо за всеки компонент на терапевтичния неуспех. При проучване UV II са наблюдавани статистически значими разлики само по отношение на зрителната острота, а останалите компоненти, като цифри, са в полза на адалимумаб.

От 417 пациенти, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 46 пациента се считат за неподходящи за участие (напр. развили са вторични усложнения на диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 371 пациенти, 276 годни за оценка пациенти са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 222 (80,4%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, AC клетки степен ≤ 0,5+, VH степен ≤ 0,5+), които приемат кортикостероид с доза ≤ 7,5 mg дневно, и 184 (66,7 %) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,4% от очите на седмица 78. Сред пациентите, които прекратяват участието си преди седмица 78, 11% са прекратили поради нежелани събития, а 5% - поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

Отчетените от пациентите резултати по отношение на функции, свързани със зрението, са измерени с помощта на NEI VFQ-25 и в двете клинични проучвания. Humira има числено превъзходство в по-голямата част от междинните резултати, със статистически значими средни разлики за общо зрение, болка в окото, близко виждане, психично здраве и общ резултат в проучването UV I, както и за общо зрение и психично здраве в проучването UV II. Ефектите, свързани със зрението, не са с числено превъзходство в полза на Humira по отношение на цветното виждане в проучването UV I, както и за цветното виждане, периферното зрение и близкото виждане в проучването UV II.

Увеит при педиатрични пациенти

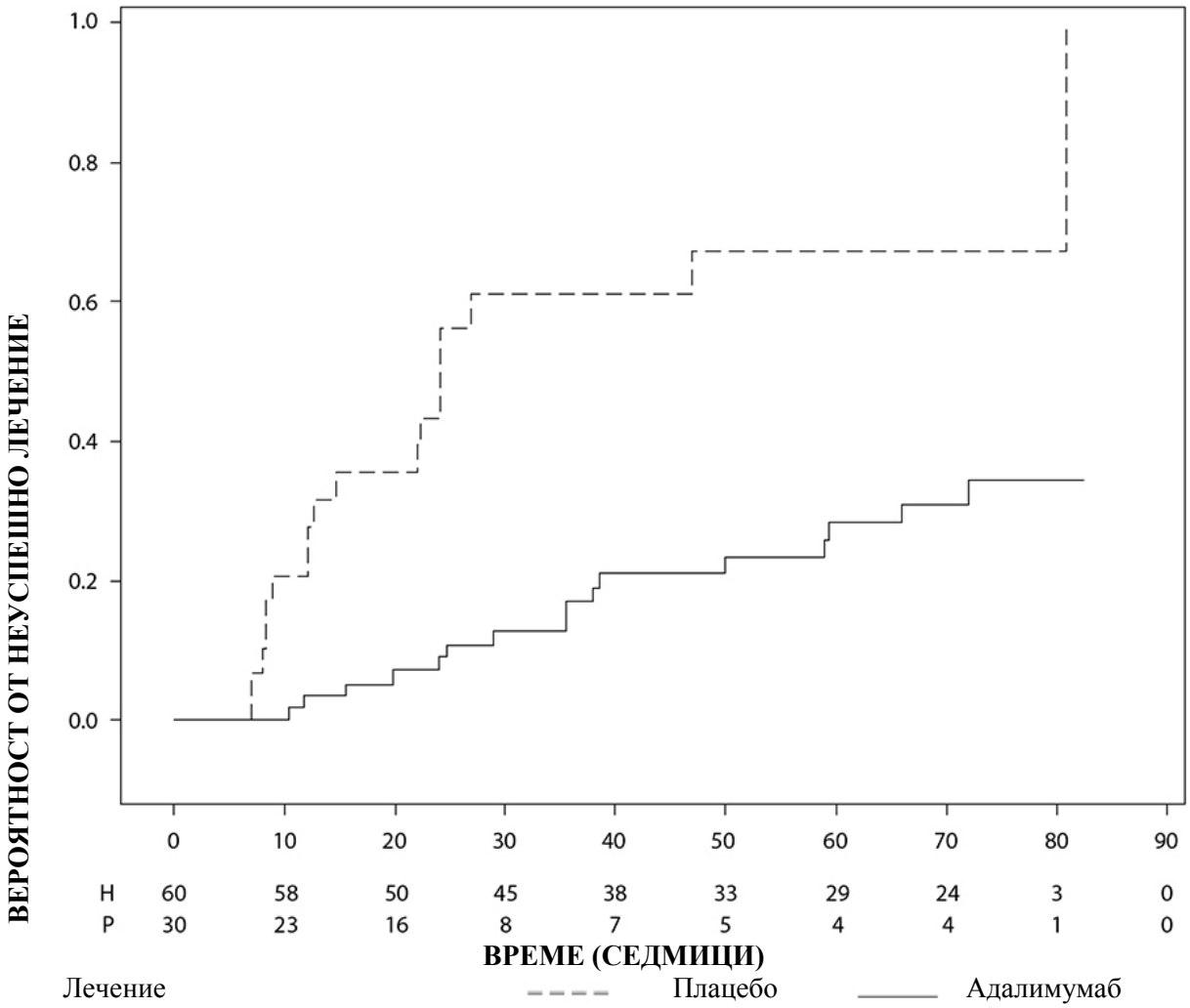
Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са приемали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с основната си доза метотрексат.

Първичната крайна точка е "времето до неуспех от лечението". Критериите, определящи неуспеха от лечението, са влошаване или продължително неповлияване на очното възпаление, частично подобрение с развитие на други продължителни съпътстващи заболявания на очите или влошаване на съпътстващите очни заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарства и преустановяване на лечението за продължителен период от време.

Клиничен отговор

Адалимумаб значително забавя времето до неуспех от лечението в сравнение с плацебо (вж. Фигура 3, P <0.0001 от log rank тест). Средното време до неуспех от лечението е 24,1 седмици при пациенти, лекувани с плацебо, докато средното време до неуспех от лечението не е било възможно да се оцени за пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като по-малко от половината от тези пациенти са имали неуспех от лечението. Адалимумаб значително намалява риска от неуспех от лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от КР (коефициент на риска = 0,25 [95% ИД: 0,12, 0,49]).

Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



Забележка: P = плацебо (брой в риск); H = HUMIRA (брой в риск)

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 идентифицирани 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 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 на възраст от 2 до 4 години или 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 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.

При пациенти с псориатичен артрит, анти-адалимумаб антитела са установени при 38 от 376 пациенти (10%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали съпътстващо метотрексат, честотата е била 13,5% (24 от 178 пациенти), докато при получаващите адалимумаб като допълнение към метотрексат, честотата е била 7% (14 от 198 пациенти).

При пациенти с анкилозиращ спондилит, анти-антитела са установени при 17 от 204 пациенти (8,3%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали съпътстващо о метотрексат, честотата е била 8,6% (16 от 185), докато при получаващите адалимумаб като допълнение към метотрексат, честотата е била 5,3 % (1 от 19 пациенти).

При пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит анти-адалимумаб антитела са установени при 8 от 152 участници (5,3%), лекувани непрекъснато с адалимумаб.

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 псориазисни плаки на продължителна монотерапия с адалимумаб, които са участвали в проучване с оттегляне от лечението и възобновяване на лечението, нивото на антителата срещу адалимумаб след възобновеното лечение (11 от 482 участници, 2,3%) е било сходно с нивото на антителата, наблюдавано преди оттегляне от лечението (11 от 590 участници, 1,9%).

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 пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит анти-адалимумаб антитела са идентифицирани при 10/99 пациента (10.1%), лекувани с адалимумаб.

При пациентите с умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn 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.

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

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Humira в една или повече подгрупи на педиатричната популация при улцерозен колит, вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 **Фармакокинетични свойства**

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на еднократна доза от 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след еднократна подкожна доза от 40 mg, е била 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е варирал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е варирал между 5 и 6 литра, а средния полуживот в терминална фаза е било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е варирала от 31 до 96% от тази в серума.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в равновесното състояние са били около 5 μg/ml (без съпътстващо прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 μg/ml (при съпътстващо прилагане на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в равновесното състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

След подкожно приложение на 24 mg/m^2 (до максимум от 40 mg) през седмица при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА) на възраст 4 до 17 години средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в равновесно състояние (измерени от Седмица 20 до 48) са били 5,6 ± 5,6 μg/ml (102% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и 10,9 ± 5,2 μg/ml (47,7% CV) при съпътстващо прилагане на метотрексат.

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст 2 до <4 години или на възраст 4 години и повече, с тегло <15 kg, лекувани с адалимумаб 24 mg/m^2, средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в равновесно състояние са били 6,0 ± 6,1 μg/ml (101% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и 7,9 ± 5,6 μg/ml (71.2% CV) при съпътстващо прилагане на метотрексат.

След приложението на 24 mg/m^2 (до максимум 40 mg) подкожно през седмица на пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години средните минимални стационарни серумни концентрации на адалимумаб (стойности, измерени на Седмица 24) са 8,8 ± 6,6 μg/ml при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и 11,8 ± 4,3 μg/ml при съпътстващо приложение на метотрексат.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, средната (±SD) равновесна минимална концентрация в Седмица 68 е била 8,0 ± 4,6 μg/ml.

При възрастни пациенти с псориазис, средната най-ниска концентрация в стационарното състояние е била 5 μg/ml по време на лечението с адалимумаб 40 mg през седмица, прилаган като монотерапия.

След приложението на 0,8 mg/kg (до максимално 40 mg) подкожно през седмица на педиатрични пациенти с хроничен плакатен псориазис средната ± SD равновесна минимална концентрация на адалимумаб е приблизително 7,4 ± 5,8 μg/ml (79% CV).

При възрастни пациенти с гноен хидраденит дозата от 160 mg Humira в седмица 0, последвана от 80 mg в седмица 2, постига минимални концентрации на адалимумаб в серума от приблизително 7-8 μg/ml в седмица 2 и седмица 4. Средните най-ниски концентрации в равновесно състояние от седмица 12 до седмица 36 са приблизително 8 до 10 μg/ml по време на лечението с адалимумаб 40 mg всяка седмица.

Експозицията на адалимумаб при пациенти в юношеска възраст с ГХ се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Препоръчителната схема на дозиране при ГХ в юношеска възраст е 40 mg през седмица. Тъй като експозиция на адалимумаб може да се повлияе от телесната маса, юноши с по-високо телесно тегло и неадекватен отговор могат да се възползват от препоръчителната доза за възрастни 40 mg всяка седмица.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза от 80 mg Humira през Седмица 0, последвана от 40 mg Humira през Седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 5,5 μg/ml по време на индукционния период. Натоварваща доза от 160 mg Humira през Седмица 0, последвана от 80 mg Humira през Седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 μg/ml по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Crohn, приемали поддържаща доза от 40 mg Humira през седмица, се наблюдават средни равновесни нива от около 7 μg/ml.

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в открито проучване в Седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло от 40 kg. В Седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица) в групи на поддръжащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната стойност (±SD) на най-ниските концентрации на серумния адалимумаб, постигнати в Седмица 4 са 15,7 ± 6,6 μg/ml за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и 10,6 ± 6,1 μg/ml за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

За пациентите, които са останали на рандомизираната си терапия, средните стойности (±SD) на най-ниските концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били 9,5 ± 5,6 μg/ml за групата на стандартна доза и 3,5 ± 2,2 μg/ml за групата на ниска доза. Средните най-ниски концентрации са се задържали при пациентите, които са продължили да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на прилагане през седмица до схема на прилагане всяка седмица, 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, натоварваща доза от 160 mg Humira в Седмица 0, последвана от 80 mg Humira в Седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 μg/ml по време на индукционния период. При пациенти с улцерозен колит, приемали поддържаща доза от 40 mg Humira през седмица са били наблюдавани средни стационарни минимални нива от приблизително 8 μg/ml.

При възрастни пациенти с увеит натоварваща доза от 80 mg адалимумаб на седмица 0, следвана от 40 mg адалимумаб през седмица, започвайки от седмица 1, води до средни концентрации в стационарно състояние от приблизително 8 до 10 μg/ml.

Експозицията на адалимумаб при пациенти с педиатричен увеит се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Няма данни за клинична експозиция при прилагане на натоварваща доза при деца под 6 години. Прогнозните експозиции показват, че при отсъствие на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално повишаване на системната експозиция.

С помощта на популационно фармакокинетично и фармакокинетично/фармакодинамично моделиране и симулация е прогнозирано, че експозицията на адалимумаб и ефикасността при пациенти, лекувани с 80 mg през седмица, са сравними с тези при пациенти, приемали 40 mg

всяка седмица (включително възрастни пациенти с РА, ГХ, УК, БК или псориазис, юноши с ГХ и педиатрични пациенти ≥ 40 kg с БК).

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните изпитвания при пациенти с ЮИА (pJIA и ERA), е установена връзка експозиция-отговор между плазмените концентрации и PedACR 50 отговора. Установената плазмена концентрация на адалимумаб, при която съществува половината от максималната вероятност за поява на отговор по PedACR 50 (EC50) е 3 μg/ml (95% ДИ 1-6 μg/ml).

Връзката експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен плакатен псориазис е установена съответно за PASI 75 и PGA "чисто" или "минимално". PASI 75 и PGA "чисто" или "минимално" нарастват с нарастването на концентрациите на адалимумаб, и двата при сходна установена EC50 приблизително 4,5 μg/ml (съответно 95% ДИ 0,4-47,6 и 1,9-10,5).

Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи на данни от над 1 300 пациенти с РА, разкриват тенденция за явно по-висок клирънс на адалимумаб с повишаване на телесното тегло. След коригиране на разликите за телесно тегло се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Наблюдавано е, че серумните нива на свободния адалимумаб (несвързания с анти-адалимумаб антитела, ААА) са по-ниски при пациенти с измерими анти-адалимумаб антитела (ААА).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Humira не е била проучвана при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на проучванията за токсичност при еднократно прилагане, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

При макаци е проведено проучване на токсичността върху ембрио-феталното/перинаталното развитие в дози 0,30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни/група), което не е установило вредности за плода, дължащи се на адалимумаб. Поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачите и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени нито карциногенни проучвания на адалимумаб, нито стандартна оценка на фертилитета и постналталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
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

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка за еднократна употреба Humira могат да се съхраняват при температура до максимум 25°C за период до 14 дни. Спринцовката или писалката трябва да бъде защитена от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 14-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (стъкло тип I) с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки с:
- 1 предварително напълнена спринцовка (0,4 ml стерилен разтвор) и 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 2 предварително напълнени спринцовки (0,4 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 4 предварително напълнени спринцовки (0,4 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 6 предварително напълнени спринцовки (0,4 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата
Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с автоматичен 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 с:
- 1 предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата (0,4 ml стерилен разтвор) и 1 тампон, напоен със спирт в блистер.
- 2 предварително напълнени спринцовки с автоматичен предпазител на иглата (0,4 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 6 предварително напълнени спринцовки с автоматичен предпазител на иглата (0,4 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за еднократна употреба от пациента, съдържаща предварително напълнена спринцовка. Спринцовката в писалката е направена от стъкло тип 1 с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки с:
- 1 предварително напълнена писалка (0,4 ml стерилен разтвор) с 2 тампона, напоени със спирт, в блистер.

- 2 предварително напълнени писалки (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 4 предварително напълнени писалки (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 6 предварително напълнени писалки (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата
EU/1/03/256/023
EU/1/03/256/024
EU/1/03/256/025

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 септември 2003 г.
Дата на последно подновяване: 8 септември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е налична на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Всяка единична доза в предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб (adalimumab).

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата
Всяка единична доза в предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб (adalimumab).

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка единична доза в предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб (adalimumab).

Адалимумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчници на китайски хамстери.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Humira в комбинация с метотрексат е показан за:

- лечение на умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращите заболяването антиревматични лекарствени продукти, включително метотрексат е недостатъчен.
- лечение на тежка, активна и напреднала форма на ревматоиден артрит при възрастни, предшестващо нелекувани с метотрексат.

Humira може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Доказано е, че Humira намалява степента на прогресия на ставното увреждане, измерено с рентгеново изследване, и подобрява физическата функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

Псориазис

Humira е показан за лечение на умерен до тежък хрончен плакатен псориазис при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия.

Гноен хидраденит (ГХ)

Humira е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на гноен хидраденит (акне инверза) при възрастни и юноши над 12-годишна възраст с неадекватен отговор към конвенционална системна терапия на ГХ (вж. точки 5.1 и 5.2).

Болест на Crohn

Humira е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при възрастни пациенти, при които липсва терапевтичен отговор, независимо от цялостно и в достатъчна степен проведения курс на лечение с кортикостероид и/или имуносупресор или при такива, които имат непоносимост или медицински противопоказания за подобен вид терапия.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Humira е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (на възраст над 6 години), при които има неадекватен отговор към конвенционалната терапия, включително първична хранителна терапия и кортикостероид и/или имуномодулатор, или които имат непоносимост към или противопоказания за тези терапии.

Улцерозен колит

Humira е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти, които имат недостатъчен отговор на стандартната терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-МП) или азатиоприн (АЗА), или имат непоносимост, или медицински противопоказания за подобна терапия.

Увеит

Humira е показан за лечение на неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит при възрастни пациенти, които са имали неадекватен отговор към кортикостероиди, при пациенти, при които е необходимо да се избягват кортикостероиди, или при които лечението с кортикостероиди е неподходящо.

Увеит при педиатрични пациенти

Humira е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при педиатрични пациенти, навършили 2 години, при които има неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционалната терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Humira трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на състояния, за които Humira е показан. Препоръчително е офталмолозите да се консултират с подходящ специалист преди започване на лечение с Humira (вж. точка 4.4). На пациентите, лекувани с Humira трябва да се дава специална сигнална карта.

След съответно обучение в инжекционна техника, пациентите могат да си самоинжектират Humira, ако лекарят сметне това за уместно и при съответно медицинско проследяване, когато е необходимо.

По време на лечението с Humira е наложително оптимизирането на съпътстващите терапии (напр. с кортикостероиди и/или имуномодулатори).

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като единична доза чрез подкожно инжектиране. По време на лечението с Humira трябва да се продължи прилагането на метотрексат.

По време на лечението с Humira може да продължи прилагането на глюкокортикоиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства или аналгетици. По отношение на комбинацията с други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти освен метотрексат, вижте точки 4.4. и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, при които отговорът към терапията с Humira 40 mg през седмица е понижен, могат да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор се постига обикновено в рамките на 12-седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде преоценено.

Humira може да се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Псориазис

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти е първоначална доза от 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, една седмица след първоначалната доза. За поддържаща доза е налична Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка и/или в предварително напълнена спринцовка.

Продължителната терапия след 16 седмици трябва внимателно да бъде преоценена при пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период.

След 16 седмици пациентите с недостатъчен отговор към Humira 40 mg през седмица, може да имат положителен ефект от повишаването на дозата до 40 mg седмично или 80 mg през седмица. Ползите и рисковете от продължителната терапия с 40 mg седмично или 80 mg през седмица трябва да бъдат внимателно преоценени при пациенти с недостатъчен отговор след повишаване на дозата (вж. точка 5.1). Ако бъде постигнат задоволителен отговор с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, впоследствие дозата може да бъде намалена до 40 mg през седмица.

Humira може да се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Гноен хидраденит

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти с гноен хидраденит (ГХ) е 160 mg първоначално в ден 1 (приложени като две 80 mg инжекции в един ден или като една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвано от 80 mg две седмици по-късно в ден 15. След две седмици (ден 29) да се продължи с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Ако е необходимо, антибиотиците могат да бъдат продължени по време на лечението с Humira. Препоръчително е пациентите да използват локално антисептично измиване на техните лезии от ГХ ежедневно по време на лечението с Humira.

Продължителната терапия след 12 седмици трябва да бъде внимателно преоценена при пациенти, при които няма подобрение в рамките на този времеви период.

Ако лечението трябва да бъде прекъснато, повторното включване може да стане с Humira 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица (вж. точка 5.1).

Ползите и рисковете от продължаване на дългосрочното лечение трябва да се оценяват периодично (вж. точка 5.1).

Humira може да се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Болест на Crohn

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при възрастни пациенти с умерена до тежка форма на болестта на Crohn е 80 mg в Седмица 0, последвани от 40 mg в Седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 160 mg в Седмица 0 (приложени като две 80 mg инжекции в един ден или като една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), 80 mg в Седмица 2, със съзнанието, рискът от нежелани лекарствени събития е по-висок при прилагане на по-висока индукционна доза.

След индукционното лечение, препоръчителната доза е 40 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Алтернативно, ако пациентът е прекратил терапията с Humira, но възникнат признаци и симптоми на заболяването, лечението с Humira може да бъде подновено. Налице е твърде ограничен опит относно подновяването на терапията с Humira след повече от 8 седмици от последния прием.

По време на поддържащата терапия дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към терапията с Humira 40 mg през седмица, може да имат полза от повишаване на дозата до 40 mg Humira всяка седмица или 80 mg през седмица.

Някои пациенти, при които липсва отговор до Седмица 4, може да имат полза от продължителна поддържаща терапия до Седмица 12. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

Humira може да се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg в Седмица 0 (приложени като две 80 mg инжекции в един ден или като една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни) или 80 mg в Седмица 2. След индукционното лечение, препоръчителната доза е 40 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране.

По време на поддържащата терапия, дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към терапията с 40 mg през седмица, може да имат полза от повишаване на дозата до 40 mg Humira всяка седмица или 80 mg през седмица.

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се достига в рамките на 2-8 седмици от лечението. Лечението с Humira не трябва да продължава при пациенти, при които няма отговор в този времеви период.

Humira може да се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Увеит

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти с увеит е първоначална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. За поддържаща доза е налична Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка и/или в предварително напълнена спринцовка. Има ограничен опит относно започване на лечение само с Humira. Лечението с Humira може да започне в комбинация с кортикостероиди и/или с други имуномодулатори от небиологичен произход. Дозите на съпътстващите кортикостероиди могат да бъдат намалявани постепенно в съответствие с клиничната практика две седмици след началото на лечението с Humira.

Препоръчително е ползите и рисковете от продължително дългосрочно лечение да се оценяват на годишна база (вж. точка 5.1).

Humira може да се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Специални популации

Хора в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Humira не е проучван при тези популации от пациенти. Не могат да бъдат дадени препоръки за дозировка.

Педиатрична популация

Гноен хидраденит при юноши (над 12-годишна възраст, с тегло най-малко 30 kg)

Няма клинични изпитвания с Humira при пациенти в юношеска възраст с гноен хидраденит (ГХ). Дозировката на Humira при тези пациенти е била определена на база фармакокинетично моделиране и симулация (вж. точка 5.2).

Препоръчителната доза Humira е 80 mg в седмица 0, последвана от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1, прилагани чрез подкожна инжекция.
При пациенти в юношеска възраст с неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица може да се обмисли увеличение на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Приложението на антибиотици може да бъде продължено по време на лечението с Humira, ако е необходимо. Препоръчително е по време на лечението с Humira пациентът да извършва ежедневно локално антисептично почистване на лезиите на ГХ.

При пациенти, при които няма подобрение до Седмица 12, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно обмислено.

В случай че лечението бъде прекъснато, приложението на Humira може да започне отново, когато е подходящо.

Ползите и рисковете от продължаващо дългосрочно лечение трябва да се оценяват периодично (вж. данни при възрастни в точка 5.1).

Няма съответно приложение на Humira при деца на възраст под 12 години при това показание.

Humira може да се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Humira при пациенти с болестта на Crohn, на възраст от 6 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 1). Humira се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 1. Доза Humira при педиатрични пациенти с болест на Crohn

Тегло на пациента	**Индукционна доза**	**Поддържаща доза Начало на Седмица 4**
< 40 kg	• 40 mg на седмица 0 и 20 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: • 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2	20 mg през седмица
≥ 40 kg	• 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: • 160 mg на седмица 0 и 80 mg на седмица 2	40 mg през седмица

Пациенти, при които отговорът е незадоволителен, могат да имат полза от повишаване на дозата:

- < 40 kg: 20 mg всяка седмица
- ≥ 40 kg: 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица

При пациенти, при които няма отговор до седмица 12 продължаването на лечението трябва да бъде внимателно обмислено.

Humira може да се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Няма съответно приложение на Humira при деца на възраст под 6 години за това показание.

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Humira при педиатрични пациенти с увеит, на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (Таблица 2). Humira се прилага чрез подкожна инжекция.
При увеит при педиатрични пациенти няма опит в лечението с Humira без съпътстващо лечение с метотрексат.

Таблица 2. Доза Humira при педиатрични пациенти с увеит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
< 30 kg	20 mg през седмица в комбинация с метотрексат
≥ 30 kg	40 mg през седмица в комбинация с метотрексат

Когато се започва терапия с Humira, може да бъде приложена натоварваща доза 40 mg за пациенти < 30 kg или 80 mg при пациенти ≥ 30 kg една седмица преди началото на терапията. Липсватданни за употребата на натоварваща доза Humira при деца на възраст < 6 години (вж. точка 5.2).

Няма съответно приложение на Humira при деца на възраст под 2 години за това показание.

Препоръчва се ползата и рискът от продължително дългосрочно лечение да се оценяват ежегодно (вж. точка 5.1).

Humira може да се предлага с различно количество на активното вещество в дозова единица и/или опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на Humira при деца на възраст 4-17 години са установени за плакатен псориазис. Препоръчителната доза Humira е максимално 40 mg на доза.

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на Humira при деца на възраст 4-17 години все още не са установени. Липсват данни. Липсва съответно приложение на Humira при деца на възраст под 4 години за това показание.

Начин на приложение

Humira се прилага чрез подкожно инжектиране. Пълни инструкции за употреба са дадени в листовката за пациента.

Humira 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

С цел да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно документирани.

Инфекции

Пациентите, приемащи TNF-антагонисти, са по-податливи към сериозни инфекции. Нарушените функции на белите дробове могат да повишат риска от развитие на инфекция. Ето защо, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за инфекции, включително туберкулоза, преди, по време на и след лечението с Humira. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до четири месеца, проследяването трябва да продължи през целия този период.

Лечението с Humira не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително при хронични или локализирани инфекции, докато инфекцията не бъде овладяна. При пациенти, които са били изложени на туберкулоза и пациенти, които са пътували в райони с висок риск за заболяване от туберкулоза или ендемични микози, като хистоплазмоза, коксидиоидомикоза или бластомикоза, рискът и ползата от лечението с Humira трябва да бъдат обмислени преди започване на лечението (вж. *Опортюнистични инфекции*).

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Humira, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, прилагането на Humira трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Изискава се повишено внимание, когато лекартите обмислят прилагане на Humira при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или с подлежащи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имуносупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции

Сериозни инфекции, включително сепсис, дължащ се на бактериални, микобактериални, инвазивни гъбични, паразитни, вирусни или други опортюнистични инфекции, като листериоза, легионелоза и пневмоцистис са съобщавани при пациенти, получаващи Humira.

Другите сериозни инфекции, наблюдавани при клинични проучвания включват пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия. Докладвани са случаи на хоспитализация или на фатален изход свързани с инфекциите.

Туберкулоза

Съобщава се за случаи на туберкулоза, включително и на ново начало на туберкулоза при пациенти, приемащи Humira. Докладвани са случай на белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на лечението с Humira всички пациенти трябва да се оценят както за активна, така и за неактивна ("латентна") туберкулозна инфекция. Тази оценка трябва да включва подробна медицинска оценка на пациентите с анамнеза за туберкулоза или възможна предхождаща експозиция на хора с активна туберкулоза и предхождаща и/или настояща имуносупресивна терапия. При всички пациенти трябва да се проведат съответните скринингови изследвания, т.е. туберкулинов кожен тест и рентгенография на гръден кош (може да се приложат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези изследвания и резултатите от тях да бъдат записани в сигналната карта на пациента. На предписващите се напомня за риска от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани.

Ако се диагностицира активна туберкулоза, лечението с Humira не трябва да се започва (вж. точка 4.3).

Във всички, описани по-долу случаи, съотношението полза/риск от лечението трябва да бъде много внимателно обмислено.

Ако се подозира латентна туберкулоза, трябва да се проведе консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, трябва да бъде започнато подходящо лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозна профилактична терапия преди започване на лечението с Humira, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Humira при пациенти с няколко или значими рискови фактори за туберкулоза, независимо от отрицателния тест за туберкулоза и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да бъде потвърдено провеждането на адекватен курс на лечение.

Въпреки профилактичното лечение за туберкулоза, при пациенти, лекувани с Humira се срещат случаи на реактивиране на туберкулоза. Някои пациенти, които са били успешно лекувани за активна туберкулоза, са развили повторно активна туберкулоза, по време на лечение с Humira.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечението с Humira възникнат признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, изтощение/загуба на тегло, леко повишена температура, апатия).

Други опортюнистични инфекции

Опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции са били наблюдавани при пациенти, приемащи Humira. Тези инфекции не са били последователно разпознавани при пациенти, приемащи TNF-антагонисти и това е довело до закъснение в прилагането на подходящото лечение, понякога водещо до фатален изход.

При пациенти, които развиват признаци и симптоми като треска, неразположение, загуба на тегло, потене, кашлица, диспнея и/или белодробни инфилтрати или други сериозни системни заболявания със или без съпътстващ шок, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция и прилагането на Humira трябва да бъде своевременно преустановено. Диагностицирането и прилагането на емпирично противогъбично лечение при тези пациенти трябва да стават при консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Реактивация на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително Humira, е възникнала реактивация на хепатит В. Някои случаи са завършили летално. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с Humira. Препоръчва се консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В, при пациенти, които имат положителен тест за хепатит В инфекция.

Носителите на HBV, които се нуждаят от лечение с Humira, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, Humira трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително Humira, са били свързани с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски доказателства за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена

склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражнят повишено внимание при обмисляне прилагането на Humira при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обмисли прекратяване на приема на Humira. Има установена връзка между интермедиерния увеит и демиелинизиращите заболявания на централната нервна система. При пациенти с неинфекциозен интермедиерен увеит трябва да се извършва неврологична оценка преди започването, както и редовно по време на лечението с Humira, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с Humira са редки по време на клиничните проучвания. Несериозните алергични реакции, свързани с Humira са нечести по време на клиничните проучвания. Получавани са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия след прилагане на Humira. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Humira трябва незабавно да се преустанови и да се започне съответното лечение.

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с Humira, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т-, В-, NK-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

В контролираните части на клиничните проучвания с TNF-антагонисти, повече случаи на злокачествени заболявания, включително лимфоми, са наблюдавани сред пациентите, получаващи TNF-антагонисти, в сравнение с контролните пациенти. Въпреки това, случаите са редки. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. При пациенти с ревматоиден артрит с дългогодишно, високо активно възпалително заболяване има повишен фонов риск от развитие на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска. Според настоящите познания, при пациенти лекувани с TNF-антагонист, не може да бъде изключен възможен риск за развитие на лимфоми, левкемия и други злокачествени заболявания.

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които фатални, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението ≤ 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са били лимфоми. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено завършва фатално. Някои от тези хепатолиенални Т-клетъчни лимфоми, свързани с Humira, са възникнали при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или 6-меркаптопурин с Humira. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Humira (вж. точка 4.8).

Не са провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или при които лечението с Humira е продължено след развитието на злокачествено

заболяване. Следователно, трябва да се обмисли повишено внимание лечението с Humira при тези пациенти (вж. точка 4.8).

Всички пациенти и, по-специално, пациентите с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или пациентите с псориазис и анамнеза за PUVA лечение, трябва да бъдат изследвани за наличието на немеланомен кожен рак преди и по време на лечението с Humira. Докладвани са също меланом и меркел-клетъчен карцином при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително адалимумаб (вж. точка 4.8).

В изследователско клинично проучване, оценяващо прилагането на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), се съобщава за по-голям брой случаи на развитие на злокачествени заболявания, локализирани предимно в белите дробове или в областта на главата и шията, при пациентите лекувани с инфликсимаб, в сравнение с контролните пациенти. Всички пациенти са с анамнестични данни за тежка системна злоупотреба с тютюнопушене. Следователно, трябва да се упражни повишено внимание при прилагане на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради системна злоупотреба с тютюнопушене.

От наличните данни не е известно дали лечението с адалимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. Всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (например, пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит), или с анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва да бъдат скринирани за дисплазия регулярно преди терапията и в хода на заболяването. Тази оценка трябва да включва колоноскопия и биопсии според местните препоръки.

Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия са докладвани с TNF-антагонисти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения) са съобщавани с Humira. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, предполагащи кръвна дискразия (например продължителна температура, поява на синини, кървене, бледност), докато са на лечение с Humira. Преустановяването на лечението с Humira трябва да се обмисли при пациенти с потвърдени значими хематологични отклонения.

Ваксинации

В клинично проучване, обхващащо 226 възрастни индивиди с ревматоиден артрит, които са били лекувани с адалимумаб или плацебо, са наблюдавани сходни антителни реакции към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната ваксинация срещу грипен вирус. Няма данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи Humira.

Препоръчва се педиатричните пациенти да приключат, по възможност, с всички имунизации съгласно настоящия имунизационен календар, преди започване на лечението с Humira.

Пациентите на Humira могат да бъдат едновременно подложени на всякакъв друг вид ваксинации, освен тези с живи ваксини. Прилагането на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва до 5 месеца, след последното приложение на адалимумаб инжекция на майката, по време на бременност.

Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване с друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на застойната сърдечна недостатъчност и повишена смъртност от застойна сърдечна недостатъчност. Случаи на влошаване на застойната сърдечна недостатъчност се съобщават и при пациенти, получаващи Humira. Humira трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Humira е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Humira трябва да се преустанови при пациенти, които развиват нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

Лечението с Humira може да доведе до образуване на автоимунни антитела. Не е известно влиянието на продължителното лечение с Humira върху развитието на автоимунни заболявания. Ако след лечение с Humira, пациентът развие симптоми, предполагащи лупус-подобен синдром и покаже положителен резултат за антитела срещу двойно-верижната ДНК, не трябва да бъде прилагано по-нататъшно лечение с Humira (вж. точка 4.8).

Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания с едновременно прилагане на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерсепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното прилагане на етанерсепт. Поради естеството на нежеланите реакции, наблюдавани при комбинираната терапия с етанерсепт и анакинра, сходна токсичност би могла да произтече и от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Ето защо, не се препоръчва комбинацията на адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.5).

Съпътстващото прилагане на адалимумаб с други биологични DMARDS (например анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва, поради вероятно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаймодействия (вж. точка 4.5).

Хирургия

Налице е ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с Humira. Ако се планира хирургична интервенция трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Humira, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Налице е ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават Humira.

Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор към лечението на болестта на Crohn, може да показва наличие на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че Humira не влошава или причинява стриктури.

Хора в старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с Humira пациенти на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока от тази сред пациентите на възраст под 65 години (1,5%). Някои от случаите са с фатален изход. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Humira е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориатичен артрит, приемащи Humira като монотерапия и такива на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато Humira е даван съпътстващо с метотрексат, образуването на антитела е било по-ниско, в сравнение с прилагането й като монотерапия. Прилагането на Humira без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

Комбинацията на Humira и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти”).

Комбинацията на Humira и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти”).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да обмислят употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат употребата й в продължение на поне пет месеца след последното лечение с Humira.

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2100) бременни жени с раждане на живо дете с експозиция на адалимумаб, включително повече от 1500 бременности, с експозиция на адалимумаб през първия триместър, които не показват повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Крон (БК), лекувани с адалимумаб поне през първия триместър и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е честотата на големи вродени дефекти. Честотата на бременностите, завършващи с поне едно живородено дете с голям вроден дефект е 6/69 (8,7%) при жените с РА, лекувани с адалимумаб и 5/74 (6,8%) при нелекуваните жени с РА (некоригиран OR 1,31, 95% CI 0,38 – 4,52) и 16/152 (10,5%) при жените с БК, лекувани с адалимумаб и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% CI 0,31 – 4,16). Коригираният OR (отчитащ разликата в изходните стойности) е 1,10 (95% CI 0,45 – 2,73) при комбинирани РА и БК. За вторичните крайни точки спонтанни аборти, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са докладвани случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

В проучване на свързана с развитието токсичност, проведено при маймуни, няма показания за матерна токсичност, ембриотоксичност или тератогенност. Няма налични предклинични данни за постналталната токсичност на адалимумаб (вж. точка 5.3).

Поради инхибиране на TNFα, прилаганият по време на бременност адалимумаб може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Адалимумаб трябва да се използва по време на бременност само ако е изрично необходимо.

Адалимумаб може да премине през плацентата в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с адалимумаб по време на бременност. Следователно, тези кърмачета могат да бъдат изложени на повишен риск от инфекция. Прилагането на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва до 5 месеца, след последното приложение на адалимумаб инжекция на майката, по време на бременност.

Кърмене

Ограничената информация от публикуваната литература сочи, че адалимумаб се екскретира в кърмата при много ниски концентрации, като наличието на адалимумаб в кърмата е в концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво на майката. Когато се приема перорално, имуноглобулин G протеините се подлагат на чревна протеолиза и имат ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмените новородени / кърмачета. Следователно Humira може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са налични предклинични данни за ефекта на адалимумаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Humira повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Humira (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Humira е проучван в основни контролирани и отворени проучвания при 9 506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и пациенти с аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6 089 пациенти, получаващи Humira и 3 801 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период.

Делът на пациентите, които са преустановили лечението си поради нежелани събития по време на двойнослепия, контролиран период на основните проучвания е 5,9% при пациентите, приемащи Humira и 5,4% при пациентите, лекувани с контрола.

Най-често докладваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синузит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, хеморагия, болка или подуване), главоболие и мускуло-скелетна болка.

Докладвани са сериозни нежелани реакции за Humira. TNF-антагонистите, като Humira засягат имунната система и тяхната употреба може да въздейства върху защитата на тялото срещу инфекции и рак. Фатални и живото-застрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепато-спленален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на Humira.

Докладвани са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения, апластична анемия, централни и периферни

демиелинизиращи събития и съобщения за лупус, свързани с лупус състояния и синдром на Stevens-Johnson.

Педиатрична популация

Като цяло, нежеланите събития при педиатрични пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с наблюдаваните при възрастни пациенти.

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е преставен по системо-органни класове и честота в таблица 3 по-долу: много чести (≥ 1/10); чести (≥1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100): редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системо-органни класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 3
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)]
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза[1)], васкулит
	Редки	Анафилаксия[1)]
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите

	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни окончания
	Нечести	Мозъчносъдови инциденти [1)] тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) [1)]
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите
	Нечести	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Глухота, тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	Тахикардия
	Нечести	Миокарден инфаркт[1)] аритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, зачервяване, хематом
	Редки	Аневризма на аортата оклузия на артериалните съдове,

		тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробен емболизъм[1)] интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив[1)]
	Редки	Белодробна фиброза[1)]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, *sicca syndrome* (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата[1)]
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит реактивация на хепатит 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 дерматомиозита
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром[1)]
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците хематурия
	Нечести	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия[1)]
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кървенето (включително

		удължаване на активираното парциално тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

*допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8
**включително отворените продължения на проучванията
[1)] включително данни от спонтанни съобщения

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност при пациенти с ГХ, лекувани с Humira ежеседмично, е в съответствие с познатия профил на безопасност на Humira.

Увеит

Профилът на безопасност при пациенти с увеит, лекувани с Humira през седмица, е в съответствие с познатия профил на безопасност на Humira.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 12,9% от пациентите, лекувани с Humira, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение със 7,2% от пациентите, получили плацебо или активна контрола. Реакциите на мястото на инжектиране, като цяло, не са довели до преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Инфекции

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни честотата на инфекциите е била 1,51 на пациенто-година при пациентите, лекувани с Humira и 1,46 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола. Инфекциите са били предимно назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синузит. Повечето пациенти са продължили лечението с Humira след отшумяване на инфекцията.

Честотата на сериозните инфекции е била 0,04 на пациенто-година при пациентите, лекувани с Humira и 0,03 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола.

При контролираните и отворени проучвания при деца и възрастни с Humira са докладвани сериозни инфекции (включително фатални инфекции, които са възникнали рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или екстрапулмонална хистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистис, кандидоза, аспергилоза и листериоза). Повечето от случаите с туберкулоза са възникнали през първите осем месеца след започване на лечението и може да отразяват повторна поява на латентното заболяване.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини по време на клинични проучвания с Humira при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит). В допълнение, не са наблюдавани злокачествени заболявания при 192 педиатрични пациенти с експозиция от 498,1 пациентогодини по време на клинични проучвания с Humira при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациенто-години по време на клинично изпитване с Humira при педиатрични пациенти с хроничен плакатен псориазис. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациенто-години, по време на клинично изпитване с Humira при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основни клинични проучвания на Humira с минимална продължителност от 12 седмици при възрастни пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилитоартрит без рентгенографски данни за АС, псориатичен артрит, псориазис, гноен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациентогодини сред 5 291 лекувани с Humira пациенти *спрямо* честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациентогодини сред 3 444 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 4,0 месеца за Humira и 3,8 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira,пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,7 (1,4, 5,4) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е била 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти.

При комбиниране на контролираните части от тези проучвания с продължаващите и завършени отворени разширения на проучванията с медианна продължителност от приблизително 3,3 години, обхващащи 6 427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1 000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Съобщените честоти за немеланомните форми на кожен рак и лимфомите са, съответно, приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит има съобщения за редки случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб (вж. точка 4.4).

Автоантитела

При проучвания I - V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания 11,9% от пациентите, лекувани с Humira и 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщили положителни нива в Седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с Humira пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориатичен артрит, са развили клинични признаци,

предполагащи нововъзникнал лупус-подобен синдром. Пациентите са се подобрили след преустановяване на лечението. Нито един пациент не е развил лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани клинични изпитвания фаза 3 на Humira при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години и с артрит, свързан с ентезит на възраст от 6 до 17 години, повишение на ALT ≥ 3 x ULN е наблюдавано при 6,1% от пациентите, лекувани с Humira, и при 1,3% от пациентите на лечение с контрола. Повечето случаи на повишение на ALT възникват при съпътстваща употреба с метотрексат. Не е наблюдавано повишение на ALT ≥ 3 x ULN при клиничното изпитване фаза 3 на Humira при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 0,9% от лекуваните с Humira пациенти и при 0,9% от лекуваните с контрола пациенти.

В клинично проучване фаза 3 на Humira при педиатрични пациенти с Болест на Crohn, в което е оценена ефикасността и безопасността на два съобразени с телесното тегло режима на поддържаща доза, след съобразено с телесното тегло индукционно лечение с продължителност до 52 седмици, настъпва повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) при 2,6% (5/192) от пациентите, като 4 от тях са приемали съпътстващи имуносупресори на изходно ниво.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с плакатен псориазис с контролен период от 12 до 24 седмици повишаване на ALT ≥ 3 x ULN (горната граница на нормата) настъпва при 1,8% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,8% от лекуваните контролни пациенти.

Не е наблюдавано повишение на ALT ≥ 3 x ULN в клиничното изпитване фаза 3 на Humira при педиатрични пациенти с плакатен псориазис.

В контролирани клинични проучвания с Humira (начални дози от 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2, следвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4) при пациенти с гноен хидраденит, с продължителност на контролния период, вариращa от 12 до 16 седмици, повишаване на ALT ≥ 3 x ULN се наблюдава при 0,3% от пациентите, лекувани с Humira и при 0,6% от контролните пациенти.

В контролирани проучвания на Humira (начални дози 80 mg в седмица 0, следвани от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици със средна експозиция от съответно 166,5 дни при пациенти, лекувани с Humira, и 105,0 дни при пациенти, увеличение на стойностите на ALT ≥ 3 x ULN са настъпили при 2,4% от пациентите на Humira и при 2,4% от контролните пациенти.

За всички показания в клиничните проучвания пациентите с повишени ALT са били асимптоматични, като в повечето случаи повишението е било преходно и е отшумяло при продължаване на терапията. Въпреки това, съществуват пост-маркетингови съобщения за чернодробна недостатъчност, както и за по-малко тежки чернодробни нарушения, които могат да предхождат чернодробната недостатъчност, като хепатит, включително автоимунен хепатит при пациенти, получаващи адалимумаб.

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

При проучвания на пациенти с болестта на Crohn е наблюдавана по-висока честота на злокачествени заболявания и нежелани реакции, свързани със сериозна инфекция, при комбинацията на Humira и азатиоприн/6-меркаптопурин, в сравнение със самостоятелно прилагане на Humira.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана доза-ограничаваща токсичност по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са били многократно прилагани интравенозни дози от 10 mg/kg, които са около 15 пъти по-високи от препоръчителната доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:
Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF-α).
АТС код: L04AB04

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF.

Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC_{50} от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични свойства

След лечение с Humira се наблюдава бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (ММР-1 и ММР-3), които предизвикват ремоделиране на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след прилагане на Humira. При пациентите на лечение с Humira обикновено се наблюдава подобрение в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

Наблюдавано е също бързо понижаване на нивата на CRP, при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит и гноен хидраденит след лечение с Humira. При пациенти с болестта на Crohn е наблюдавано понижаване на броя на клетките, експресиращи маркерите на възпалението в дебелото черво, включително значимо намаление в експресията на TNFα. Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Humira е оценявана при над 3 000 пациенти във всички клинични проучвания на ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на Humira 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 Humira 40 mg/0,4 ml е оценена при две рандомизирани, с активна контрола, едностранно заслепени, кръстосани проучвания с два периода.

Проучване I на ревматоидния артрит (РА) е оценявало 271 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години, провели са неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен лекарствен продукт и са имали недостатъчен ефект от прилагането на метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg (10 mg при непоносимост към метотрексат) седмично, и чиято доза метотрексат е останала постоянно на 10 до 25 mg седмично. Прилагани са дози от 20, 40 или 80 mg Humira или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II на РА е оценявало 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и са провели неуспешно лечение с поне един модифициращ заболяването антиревматичен продукт. Прилагани са дози от 20 или 40 mg Humira чрез подкожно инжектиране през седмица с плацебо в алтернативните седмици или всяка седмица, в продължение на 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са позволявани други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти.

Проучване III на РА е оценявало 619 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и които са имали неефективен отговор към метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg или са имали непоносимост към 10 mg метотрексат, прилаган всяка седмица. В това проучване е имало три групи пациенти. Първата е получавала инжекции с плацебо ежеседмично в продължение на 52 седмици. Втората е получавала 20 mg Humira ежеседмично в продължение на 52 седмици. Третата група е получавала 40 mg Humira през седмица и инжекции с плацебо в алтернативните седмици. След приключване на първите 52 седмици, на 457 пациенти, включени във фазата на открито продължение, е прилаган 40 mg Humira/Метотрексат през седмица за период до 10 години.

Проучване IV на РА е оценявало главно безопасността при 636 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години. На пациентите е било позволено или да не бъдат лекувани досега с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти, или да останат на предшестващото си ревматологично лечение при условие, че то е било стабилно за минимум 28 дни. Лечения включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлороквин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са били рандомизирани за прилагане на 40 mg Humira или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване V на РА е оценявало 799 нелекувани с метотрексат, възрастни пациенти с умерено до тежко изразен ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване е оценявало ефективността на комбинацията Humira 40 mg през седмица и метотрексат, монотерапията с Humira 40 mg през седмица и монотерапията с метотрексат, за редуциране на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит в продължение на 104 седмици. След приключване на първите 104 седмици, на 497 пациенти, включени във фазата на открито продължение, е прилаган 40 mg Humira през седмица за период до 10 години.

Всяко от проучванията VI и VII на РА е оценявало по 60 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит на възраст ≥ 18 години. Включените пациенти са били приемащи в

момента Humira 40 mg /0,8 ml и са измервали средната си болка на мястото на инжектиране като минимум 3 cm (по Визуално-аналогова скала от 0-10 cm) или са били пациенти, които са започвали прием на Humira 40 mg /0,8 ml. Пациентите са били рандомизирани за прилагане на единична доза Humira 40 mg /0,8 ml или Humira 40 mg /0,4 ml, последвана от еднократно инжектиране на обратното лечение при следващата доза.

Първичната крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторичната крайна точка в проучване IV на РА е било установяването на процента от пациенти, които са достигнали отговор 20 по ACR в Седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V на РА е била установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в Седмица 52. Проучвания III и V на РА са имали за допълнителна първична крайна точка в Седмица 52 установяването на забавяне на прогресията на заболяването (според рентгенологичните резултати). Проучване III на РА е имало за първична крайна точка и установяването на промените в качеството на живот. Първична крайна точка в проучвания VI и VII на РА е била болката на мястото на инжектиране непосредствено след инжектиране, измервано по Визуално-аналогова скала от 0-10 cm.

Отговор по ACR

Процентът на лекуваните с Humira пациенти, достигнали отговор 20, 50 и 70 по ACR е бил постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за прилагането на Humira 40 mg през седмица са обобщени в таблица 4.

Таблица 4
Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания
(процент пациенти)

Отговор	Проучване I на РА[а**]		Проучване II на РА[а**]		Проучване III на РА[а**]	
	Плацебо/ MTX[в] n=60	Humira[б]/ MTX[в] n=63	Плацебо n=110	Humira[б] n=113	Плацебо/ MTX[в] n=200	Humira[б]/ MTX[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 Humira прилагани през седмица
[в] MTX= метотрексат
[**] p < 0,01, Humira *спрямо* плацебо

В проучвания I-IV на РА, всички индивидуални компоненти на критериите на отговора по ACR (брой на болезнени и оточни стави, оценка на лекаря и пациента за активността на заболяването и болката, резултати за индекса на инвалидизация (от Въпросника за оценка на здравето, Health Assessment Questionnaire, HAQ) и стойности на С-реактивния протеин (в mg/dl)) са били подобрени в седмици 24 или 26, в сравнение с плацебо. В проучване III на РА тези подобрения са се задържали до 52 седмица.

Във фаза III на открито разширение на проучване за РА, степента на отговора по ACR се е задържала при повечето пациенти, които са проследени в продължение на до 10 години. От 207

пациенти, които са били рандомизирани на Humira 40 mg през седмица, 114 пациенти продължават на Humira 40 mg всяка втора седмица в продължение на 5 години. Сред тях 86 пациенти (75,4%) са имали отговор 20 по ACR, 72 пациенти (63,2%) са имали отговор 50 по ACR и 41 пациенти (36%) са имали отговор 70 по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти продължават на Humira 40 mg всяка втора седмица в продължение на 10 години. Сред тях 64 пациенти (79,0%) са имали отговор 20 по ACR, 56 пациенти (69,1%) са имали отговор 50 по ACR и 43 пациенти (53,1%) са имали отговор 70 по ACR.

В проучване IV на РА, отговор 20 по ACR на пациентите, лекувани с Humira плюс стандартна терапия е бил статистически значимо по-добър, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо плюс стандартна терапия ($p < 0,001$).

В проучвания I-IV на РА, лекуваните с Humira пациенти са достигали статистически значими 20 и 50 отговори по ACR, в сравнение с плацебо, още през първите една до две седмици след започване на лечението.

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани с метотрексат, комбинираната терапия с Humira и метотрексат е довела до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с Humira, в Седмица 52, като отговорите са били запазени в Седмица 104 (вж. таблица 5).

Таблица 5
Отговори по ACR в проучване V на РА
(процент пациенти)

Отговор	**MTX n=257**	**Humira n=274**	**Humira/MTX n=268**	**p-стойност[а]**	**p-стойност[б]**	**p-стойност[в]**
ACR 20						
52 седмица	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 седмица	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 седмица	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104 седмица	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 седмица	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 седмица	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

[а] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[б] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[в] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията Humira и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

В откритото продължение на проучване V на РА, при проследяване на пациентите, степента на отговор по ACR се е задържала в продължение на до 10 години. От 542 пациенти, рандомизирани за лечение с Humira 40 mg през седмица, 170 пациенти продължават да се лекуват с Humira 40 mg през седмица в продължение на 10 години. Сред тях 154 пациенти (90,6%) са имали отговор 20 по ACR, 127 пациенти (74,7%) са имали отговор 50 по ACR и 102 пациенти (60%) са имали отговор 70 по ACR.

В Седмица 52, 42,9% от пациентите, които са получавали комбинирана терапия с Humira/метотрексат са достигнали клинична ремисия (DAS28 (CRP) < 2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с Humira. Комбинираната терапия с Humira/метотрексат е била клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапията с Humira ($p < 0,001$) за постигане на по-ниско болестно състояние при пациентите с наскоро диагностициран умерено до тежко изразен ревматоиден артрит. Отговорът в двете рамена на

монотерапия е бил сходен (p = 0,447). От 342 пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с Humira или комбинирана терапия с Humira/метотрексат, които са взели участие в откритото продължение на проучването, 171 пациенти са завършили 10-годишното лечение с Humira. От тях за 109 пациенти (63,7%) се докладва ремисия на 10-тата година.

Рентгенологичен отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с Humira пациенти са били със средна продължителност на ревматоидния артрит от около 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните увреждания в ставите, която е представена като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, резултата за ерозиите и резултата за стеснението на ставното пространство. Пациентите на Humira/метотрексат са показали статистически значима по-малка рентгенологично оценена прогресия в 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 6).

В откритото продължение на проучване III на РА показват, че намалението в степента на прогресия на структурните увреждания се е задържало в продължение на 8 и 10 години в подгрупа от пациентите. На 8-та година, 81 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg Humira през седмица, са били оценявани рентгенологично. От тях 48 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка. На 10-та година, 79 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg Humira през седмица, са оценявани рентгенологично. От тях 40 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка.

Таблица 6
Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

	Плацебо/ MTX[а]	Humira/MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX-Humira/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% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и Humira
[в]въз основа на ранков анализ
[г]Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (вж. таблица 7).

Таблица 7
Средни рентгенологични промени в Седмица 52 при проучване V на РА

	MTX n=257 (95% доверителен интервал)	Humira n=274 (95% доверителен интервал)	Humira/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 чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[б] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.
[в] p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

След 52-седмично и 104-седмично лечение, процентът пациенти без прогресия (промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ резултат по Sharp $\leq$ 0,5) е бил значимо по-висок при комбинираната терапия с Humira/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапията с метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%, p < 0,001) и монотерапията с Humira (съответно 50,7%, p < 0,002 и 44,5%, p < 0,001).

В откритото продължение на проучване V на РА, средната промяна спрямо изходната стойност за Година 10 в модифицирания общ резултат по Sharp е била 10,8; 9,2 и 3,9 при пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с метотрексат, монотерапия с Humira и комбинирана терапия с Humira/метотрексат. Съответстващите проценти от пациенти без рентгенологична прогресия са били 31,3%, 23,7% и съответно 36,7%.

Качество на живот и физически функции

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физически функции са били оценени, използвайки индекса на инвалидизация от "Въпросника за оценка на здравето" (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани проучвания, чието установяване е било предварително уточнена първична крайна точка в Седмица 52 при проучване III на РА. Всички дозировки/схеми на прилагане на Humira в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрение в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано в Седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на прилагане на Humira във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрение в сбора от физическите показатели, както и със статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хроничните болести (FACIT), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

В проучване III на РА, повечето пациенти, при които е постигнато подобрение във физическата функция и са продължили лечението, подобрението се е задържало до Седмица 520 (120

месеци) на откритото лечение. Подобрение в качеството на живот е било отчитано до Седмица 156 (36 месеца), като подобрението се е задържало през цялото това време.

В проучване V на РА, подобрението в индекса на инвалидизация от HAQ и физическият показател от SF 36, са показали по-голямо подобрение ($p < 0,001$) при комбинираната терапия с Humira/метотрексат *спрямо* монотерапията с метотрексат и монотерапията с Humira, в Седмица 52, което се е задържало до Седмица 104. От 250-те пациенти, завършили откритото продължение на проучването, подобренията във физическата функция са се задържали и през 10-те години от лечението.

Болка на мястото на инжектиране

За сборните кръстосани проучвания VI и VII на РА статистически значима разлика за болка на мястото на инжектиране непосредствено след прилагане на дозата е наблюдавана между Humira 40 mg /0,8 ml и Humira 40 mg /0,4 ml (средна стойност по Визуално-аналогова скала от 3,7 cm спрямо 1,2 cm, скала от 0-10 cm, $P < 0,001$). Това е представлявало 84% средно намаление на болката на мястото на инжектиране.

Псориазис

Безопасността и ефективността на Humira са проучени при възрастни пациенти с хроничен псориазис с плаки (≥ 10% BSA засягане и Псориатична област и Индекс на тежест (PASI) ≥ 12 или ≥ 10), които са били кандидати за системна терапия или фототерапия в рандоминизирани, двойнослепи проучвания. 73% от пациентите, включени в проучвания I и II на псориазис, са получавали предшестваща системна терапия или фототерапия. Безопасността и ефикасността на Humira са проучени и при възрастни пациенти с умерен до тежък хроничен псориазис с плаки в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата, които са били кандидати за системна терапия в рандомизирано двойносляпо проучване (Проучване III на псориазис).

В проучване I на псориазис (REVEAL) са оценени 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. В период А, пациентите са получавали плацебо или Humira в първоначална доза от 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза. След 16-седмично лечение, пациентите които са достигнали най-малко отговор 75 по PASI (PASI резултат на подобрение от най-малко 75%, спрямо изходното ниво), са включени в период Б и са получавали открито 40 mg Humira през седмица. Пациентите, които са поддържали ≥ 75 отговор по PASI в Седмица 33 и са били първоначално рандомизирани на активно лечение в период А, са били повторно рандомизирани в период В да получават 40 mg Humira през седмица или плацебо в продължение на допълнителни 19 седмици. При всички групи на лечение, средният резултат спрямо изходния резултат по PASI е бил 18,9, а изходния резултат на PGA (Physician's Global Assessment) е варирал в границите от "умерен" (53% от включените участници) до "тежък" (41%) и "много тежък" (6%).

Проучване II на псориазис (CHAMPION) сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо метотрексат (MTX) и плацебо при 271 пациенти. Пациентите са получили плацебо, първоначална доза MTX от 7,5 mg, а след това нарастващи дози до Седмица 12, с максимална доза от 25 mg, или първоначална доза от 80 mg Humira, последвана от 40 mg през седмица (една седмица след първоначалната доза) за 16 седмици. Няма налични данни, сравняващи Humira и MTX след 16 седмици на лечение. При пациентите, получаващи MTX, които са постигнали ≥PASI 50 отговор в 8 и/или 12 седмица, не е допуснато по-нататъшно увеличаване на дозата. Във всички групи на лечение, на изходно ниво средният резултат по PASI е бил 19,7, а PGA резултатът на изходно ниво е варирал от "лек"(<1%) до "умерен"(48%) до "тежък" (46%) до "много тежък"(6%).

Пациентите, участващи във всички Фаза 2 и Фаза 3 проучвания на псориазис, са били оценени като подходящи за включване в откритото продължение на проучването, при което са получавали Humira най-малко 108 допълнителни седмици.

В проучвания I и II на псориазис, първична крайна точка е бил процентът пациенти, които са достигнали отговор 75 по PASI от изходното ниво, в Седмица 16 (вж. таблици 8 и 9).

Таблица 8
Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати за ефикасност в Седмица 16

	Плацебо N=398 N(%)	**Humira 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 достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой		
[б] p< 0,001 Humira спрямо плацебо		

Таблица 9
Ps Проучване II (CHAMPION) - Резултати за ефикасност в Седмица 16

	Плацебо N=53 N(%)	**MTX N=110 N(%)**	**Humira 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 Humira спрямо плацебо			
[б] p<0,001 Humira спрямо метотрексат			
[в] p<0,01 Humira спрямо плацебо			
[г] p<0,05 Humira спрямо метотрексат			

В проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са били с отговор 75 по PASI и са били повторно рандомизирани на плацебо в Седмица 33, в сравнение с 5% продължили на Humira, p<0,001, са показали "загуба на задоволителен отговор" (PASI резултат след Седмица 33 и след това или преди Седмица 52, достигнали до <PASI 50 отговор, съотнесен към изходното ниво, с минимум 6-точки увеличение на PASI резултата, съотнесен към Седмица 33). От пациентите, които са загубили задоволителния отговор след повторното рандомизиране на плацебо и след това са били включени в отвореното разширено проучване, 38% (25/26) и 55% (36/66) са достигнали отново отговор 75 по PASI, съответно след 12 и 24 седмици на възобновено лечение.

Общо 233 пациенти с отговор 75 по PASI 75 в Седмица 16 и Седмица 33 са получили продължително лечение с Humira за 52 седмици в проучване I на псориазис, и са продължили Humira в откритото продължение на проучването. Отговор 75 по PASI и отчетливата или минимална честота на отговор по PGA при тези пациенти са били, съответно 74,7% и 59,0%, след допълнително 108-седмично открито лечение (общо 160 седмици). В анализа, при който всички пациенти, които са отпаднали от проучването поради нежелани лекарствени реакции или липса на ефикасност, или чиято доза е повишена, са били разглеждани за такива без отговор, отговор 75 по PASI и отчетливата или минимална честота на отговор по PGA при тези пациенти са били, съответно 69,6% и 55,7%, след допълнително 108 седмично открито лечение (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти с траен отговор са участвали в отвореното продължение на проучването за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. В периода на прекратяване на лечението, симптомите на псориазис са се възвърнали постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA "умерено" или по-лошо), приблизително 5 месеца. Нито един от пациентите не е получил ребаунд ефект по време на периода на прекратяване на лечението. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са участвали в периода на възобновяване на

лечението имат PGA отговор “отчетлив” или “минимален” след 16-седмично възобновено лечение, независимо от това дали са имали релапс, по време на периода на прекратяване на лечението (съответно 69,1%[123/178] и 88,8% [95/107] за пациентите с релапс и тези без релапс, в периода на прекратяване на лечението). Сходен профил на безопасност, с този преди прекратяване на лечението, е наблюдаван и по време на възобновеното лечение.

Значителни подобрения от изходното ниво в Седмица 16, в сравнение с плацебо (Проучване I и II) и MTX (Проучване II), са били демонстрирани в резултатите от DLQI (Dermatology Life Quality Index). В Проучване I, обобщените резултатите на подобренията във физичния и психологичния компонент от SF-36, са били също значителни, в сравнение с плацебо.

В отвореното продължение на проучването, при пациенти, чиято доза е повишена от 40 mg през седмица до 40 mg седмично, поради PASI отговор под 50%, 26,4% (92/349) и 37,8% (132/349) от пациентите са достигнали отговор 75 по PASI съответно на Седмица 12 и 24.

Проучване III на псориазис (REACH) сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо плацебо при 72 пациенти с умерен до тежък хроничен псориазис с плаки в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg Humira, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 16 седмици. На Седмица 16 статистически значимо по-голям процент от пациентите, получили Humira, са достигнали „чист“ или „почти чист“ PGA отговор за ръцете и/или стъпалата, в сравнение с пациенти, получили плацебо (30,6% спрямо 4,3%, съответно [P = 0,014]).

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg Humira, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с Humira за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноките включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж Таблица 10). Humira показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата (BSA≥10% (60% от пациентите) и BSA<10% и ≥5% (40% of patients)).

Таблица 10
Ps Проучване IV - Резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

Крайна точка	Седмица 16 Плацебо-контролирано		Седмица 26 Плацебо-контролирано		Седмица 52 Открито
	Плацебо N=108	Humira 40 mg през седмица N=109	Плацебо N=108	Humira 40 mg през седмица N=109	Humira 40 mg през седмица N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F чисто/минимално и ≥2-степен на подобрение (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Обща промяна в проценти на псориазис на ноктите на ръцете, NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p<0,001, Humira *спрямо* плацебо					

Пациенти, лекувани с Humira са показали статистически значимо подобрение на седмица 26 в сравнение с плацебо при DLQI.

Гноен хидраденит

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно удължено отворено проучване при възрастни пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ), които са имали непоносимост, противопоказание или недостатъчен отговор на най-малко 3-месечен пробен период на системна терапия с антибиотици. Пациентите в ГХ-I и ГХ-II са имали заболяване в стадий II или III по Hurley, с най-малко 3 абсцеса или възпалителни възли.

Проучването ГХ-I (PIONEER I) оценява 307 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или Humira при начална доза от 160 mg в седмица 0, 80 mg в седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. Едновременната употреба на антибиотици не е била разрешена по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които са получавали Humira в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (Humira 40 mg всяка седмица, Humira 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са били рандомизирани на плацебо в период А, са определени да получават Humira 40 mg всяка седмица в период В.

Проучване ГХ-II (PIONEER II) оценява 326 пациенти с 2 периода на лечение. В период А пациентите получават плацебо или Humira при начална доза от 160 mg в седмица 0, 80 mg в седмица 2 и 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4 до седмица 11. 19,3% от пациентите са продължили изходната перорална антибиотична терапия по време на проучването. След 12 седмици лечение пациентите, които са получавали Humira в период А, са били повторно рандомизирани в период Б в 1 до 3 групи на лечение (Humira 40 mg всяка седмица, Humira 40 mg през седмица или плацебо от седмица 12 до седмица 35). Пациенти, които са били рандомизирани на плацебо в период А, са определени да получават плацебо за период В.

Пациентите, участващи в проучвания ГХ-I и ГХ-II, са били подходящи за участие в открито продължение на проучването, в което Humira 40 mg се е прилагало всяка седмица. Средната експозиция на адалимумаб при всички популации е била 762 дни. По време на всичките три проучвания пациентите са прилагали всеки ден локално антисептично измиване.

Клиничен отговор

Намаляването на възпалителни лезии и предотвратяването на влошаването на абсцесите и на дренирането на фистулите са оценени с използването на Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR; поне 50% намаление на общия брой абсцеси и възпалителни възли, без увеличение на броя на абсцесите и без увеличение на броя на дренираните фистули спрямо изходните стойности). Намаляването на свързаната с ГХ кожна болка е оценено с помощта на Числова оценъчна скала при пациенти, които са влезли в проучването с началната изходна оценка от 3 или повече по скала от 11 точки.

Значително по-голям процент от пациентите, лекувани с Humira, в сравнение с тези на плацебо, са постигнали HiSCR в седмица 12. Значително по-голям процент от пациентите в проучването ГХ-II имат клинично значимо намаление на свързаната с ГХ кожна болка в седмица 12 (вж. Таблица 11). Пациентите, лекувани с Humira, са имали значително намален риск от обостряне на заболяването по време на първите 12 седмици от лечението.

Таблица 11: Резултати от ефикасността в 12-та седмица, проучвания ГХ I и II

	Проучване ГХ I		**Проучване ГХ II**	
	Плацебо	**Humira 40 mg седмично**	**Плацебо**	**Humira 40 mg седмично**
Клиничен отговор при гноен хидраденит (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26.0%)	N = 153 64 (41.8%) *	N=163 45 (27.6%)	N=163 96 (58.9%) ***
≥ 30% намаляване на	N = 109	N = 122	N=111	N=105

кожната болка[б]	27 (24.8%)	34 (27.9%)	23 (20.7%)	48 (45.7%) ***

* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, Humira 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 Humira 40 mg всяка седмица значително намалява риска от влошаване на абсцесите и дрениране на фистулите. Приблизително два пъти повече е делът на пациентите в плацебо групата през първите 12 седмици на проучванията ГХ-I и ГХ-II в сравнение с тези в групата на Humira, които са имали влошаване на абсцесите (съответно 23,0% срещу 11,4%) и дрениране на фистулите (съответно 30,0 % спрямо 13,9%).

В седмица 12 е било демонстрирано по-голямо подобрение от изходното ниво в сравнение с плацебо в специфичното за кожата, свързано със здравето качество на живот, измерено чрез Дерматологичния индекс на качество на живот (DLQI; проучвания ГХ-I и ГХ-II), в общата удовлетвореност на пациента от медикаментозно лечение, измерена чрез Въпросника за удовлетворение от лечението с медикаменти (TSQM; проучвания ГХ-I и ГХ-II), и във физическо здраве, измерено чрез обобщената оценка по физическата компонента на SF-36 (проучване ГХ-I).

При пациенти с поне частичен отговор на Humira 40 mg веднъж седмично в седмица 12 процентът HiSCR в седмица 36 е по-висок при пациентите, които продължават ежеседмично Humira, отколкото при пациенти, при които честотата на приема е била намалена до през седмица или при които лечението е прекратено (вж. Таблица 12).

Таблица 12: Дял на пациентите[а], постигнали HiSCR[б] в седмици 24 и 36 след преназначаване на терапията на един път седмично Humira в седмица 12

	Плацебо (прекратяване на лечението) N = 73	**Humira 40 mg през седмица N = 70**	**Humira 40 mg седмично N = 70**
Седмица 24	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
Седмица 36	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)

[а]Пациенти с поне частичен отговор на Humira 40 mg седмично след 12 седмици на лечение.

[б]Пациентите, отговарящи на определените от протокола критерии за загуба на отговор или за липса на подобрение, са задължени да прекратят проучванията и са считани за неповлияни.

Сред пациентите, които са имали поне частично повлияване в седмица 12 и които са получавали непрекъсната седмична терапия с Humira, процентът на HiSCR на седмица 48 е 68,3%, а в седмица 96 - 65,1%. Дългосрочното лечение с Humira 40 mg седмично за 96 седмици не установява нови находки, свързани с безопасността..

Сред пациентите, чието лечение с Humira е било прекратено в 12-а седмица на проучванията ГХ-I и ГХ-II, процентът на HiSCR 12 седмици след повторно започване на лечение с Humira 40 mg веднъж седмично се връща до нива, сходни с наблюдаваните преди прекратяването му (56,0%).

Гноен хидраденит при юноши

Няма клинични изпитвания с Humira при пациенти в юношеска възраст с ГХ. Ефикасността на адалимумаб за лечение на юноши с ГХ се предполага въз основа на доказаната ефикасност и връзката експозиция-отговор при възрастни пациенти с ГХ и на вероятността ходът на заболяването, патофизиологията и лекарствените ефекти да са по същество подобни на тези при възрастни, при същите нива на експозиция. Безопасността на препоръчителната доза

адалимумаб в популацията на юношите с ГХ се основава на профила на безопасност при другите показания на адалимумаб както при възрастни, така и при педиатрични пациенти, които са на лечение с подобни или по-често прилагани дози (вж. точка 5.2).

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени при над 1 500 пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Съпътстващо са допускани постоянни дози от аминосалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите са продължили да получават най-малко едно от тези лекарства.

Индуцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I на CD (CLASSIC I) и проучване II на CD (GAIN). В проучване I на CD, 299 нелекувани с TNF-антагонист пациенти са рандомизирани в една от четирите терапевтични групи; плацебо в Седмици 0 и 2, 160 mg Humira в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2, 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2 и 40 mg в Седмица 0 и 20 mg в Седмица 2. В проучване II на CD, 325 пациенти, които са загубили отговора или имат непоносимост към инфликсимаб, са рандомизирани да получават или 160 mg Humira в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2 или плацебо в Седмици 0 и 2. Първично неотговорилите са изключени от проучванията и следователно тези пациенти не са оценявани след това.

Поддържането на клинична ремисия е оценено в проучване III на CD (CHARM). В проучване III на CD, 854 пациенти са получили отворено 80 mg в Седмица 0 и 40 mg в Седмица 2. В Седмица 4 пациентите са рандомизирани на 40 mg на всяка втора седмица, 40 mg на всяка седмица, или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите с клиничен отговор (намаляване на CDAI ≥ 70) в Седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в Седмица 4. Кортикостероиди конуса е разрешено след Седмица 8.

В таблица 13 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

Таблица 13
Индукция на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

	Проучване I на CD: пациенти, неприемали инфликсимаб			**Проучване II на CD: пациенти, предходно приемали инфликсимаб**	
	Плацебо N=74	**Humira 80/40 mg N=75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Плацебо N=166**	**Humira 160/80 mg N=159**
Седмица 4					
Клинична ремисия	12%	24%	36%*	7%	21%*
Клиничен отговор (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Всички p-стойности са чифтни сравнения на съотношенията Humira *спрямо* плацебо
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Сходни честоти на ремисиите са наблюдавани за водещите до индукция схеми на прилагане от 160/80 mg и 80/40 mg до Седмица 8, а нежеланите събития са наблюдавани по-често в групата, приемала 160/80 mg.

В Седмица 4 на проучване III на CD, при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в Седмица 4, 48% са с

предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в таблица 14. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

Свързаните със заболяването хоспитализации и хирургически намеси са статистически значимо по-малко при адалимумаб, в сравнение с плацебо в Седмица 56.

Таблица 14
Поддържане на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

	Плацебо	**40 mg Humira през седмица**	**40 mg Humira всяка седмица**
Седмица 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Клинична ремисия	17%	40%*	47%*
Клиничен отговор (CR-100)	27%	52%*	52%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за >=90 дни[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Клинична ремисия	12%	36%*	41%*
Клиничен отговор (CR-100)	17%	41%*	48%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за >=90 дни[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ за чифтните сравнения на съотношенията Humira *спрямо* плацебо
** $p < 0,02$ за чифтните сравнения на съотношенията Humira *спрямо* плацебо
[a] от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

Сред пациентите, които нямат отговор в Седмица 4, 43% от пациентите на поддържащо лечение с Humira отговарят до Седмица 12, в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати предполагат, че за някои пациенти, при които няма отговор до Седмица 4 има положителен ефект от продължителната поддържаща терапия през Седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не води до значимо по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

117 от 276 пациенти от проучване I на CD и 272 от 777 пациенти от проучвания II и III на CD са проследени в продължение най-малко на 3-годишна открита терапия с адалимумаб. 88 и 189 пациенти, съответно, са продължили да бъдат в състояние на клинича ремисия. Клиничният отговор (CR-100) е задържан, съответно, при 102 и 233 пациенти.

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD, статистически значимо подобрение в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителна болест на червата (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) е достигнато в Седмица 4 при пациентите, рандомизирани на Humira 80/40 mg и 160/80 mg, в сравнение с плацебо, както и в Седмици 26 и 56 на проучване III на CD при групите, лекувани с адалимумаб в сравнение с групата на плацебо.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Humira е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично проучване, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на индукционно и поддържащо лечение с дози, в зависимост от телесното тегло (< 40 kg или ≥ 40 kg) при 192 педиатрични пациенти на възраст между 6 и 17 години (включително), с умерена до тежка болест на Crohn (CD), определена като индекс на активността на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) със скор > 30. При пациентите е трябвало да липсва отговор към конвенционалната терапия на CD (включително кортикостероиди, и/или имуномодулатор) за CD. Също така, пациентите може вече да са загубили отговор или да имат непоносимост към инфликсимаб.

Всички пациенти получават отворено индукционно лечение в доза, въз основа на изходното си телесно тегло: 160 mg в Седмица 0 и 80 mg в Седмица 2 за пациенти ≥ 40 kg и 80 mg и 40 mg съответно за тези < 40 kg.

В Седмица 4, участниците са рандомизирани 1:1, въз основа на телесното си тегло или по време на ниската доза или по време на стандартната доза на поддържащата схема, както е показано в таблица 15.

Таблица 15
Подържаща схема

Тегло на пациента	**Ниска доза**	**Стандартна доза**
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия в Седмица 26, определена като PCDAI скор ≤ 10.

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скора с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 16. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 17.

Таблица 16
Педиатрично проучване на CD
PCDAI Клинична ремисия и Отговор

	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица **N = 93**	**Ниска Доза 20/10 mg** през седмица **N = 95**	**P стойност***
Седмица 26			
Клинична ремисия	38,7%	28,4%	0,075
Клиничен отговор	59,1%	48,4%	0,073
Седмица 52			
Клинична ремисия	33,3%	23,2%	0,100
Клиничен отговор	41,9%	28,4%	0,038
* p стойност за Стандартната доза спрямо Ниската доза			

Таблица 17 **Педиатрично проучване на CD** **Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата**			
	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица	**Ниска Доза 20/10 mg** през седмица	**P стойност**[1]
Прекратили кортикостероидите	**N= 33**	**N=38**	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите[2]	**N=60**	**N=57**	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия[3]	**N=15**	**N=21**	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p стойност за Стандартната доза спрямо Ниската доза.
[2] Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена само в Седмица 26 или след нея по преценка на изследователя, ако пациентът изпълнява критерия за клиничен отговор
[3] определена като затваряне на всички фистули, които са първоначално установени за поне 2 последователни визити след изходно ниво

Статистически значимо повишаване (подобрение) от изходно ниво до Седмица 26 и 52 е наблюдавано в индекса на телесната маса и скоростта на растеж и за двете терапевтични групи.

Статистически и клинично значимо подобрение от изходното ниво е било също наблюдавано и в двете терапевтични групи относно параметрите за качеството на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n=100) от педиатричното проучване на CD са продължили в дългосрочно, отворено продължение на проучването. След 5-годишна терапия с адалимумаб 74,0% (37/50) от останалите в проучването 50 пациенти са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия, а 92,0% (46/50) от пациентите — с клиничен отговор според PCDAI.

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози Humira са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (резултат/скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски подрезултат от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

При проучване UC-I, 390 пациенти, които не са получавали лечение с TNF-антагонисти са рандомизирани на плацебо в Седмици 0 и 2, на 160 mg Humira в Седмица 0, последвано от 80 mg Humira в Седмица 2 или на 80 mg Humira в Седмица 0, последвано от 40 mg в Седмица 2. След Седмица 2, пациентите и в двете рамена на адалимумаб са получавали 40 mg през седмица. Клиничната ремисия (дефинирана като резултат по Mayo ≤ 2, без подрезултат > 1) е била оценена в Седмица 8.

В проучване UC-II, 248 пациенти са получавали 160 mg Humira в Седмица 2 и 40 mg през седмица след това, и 246 пациенти са получавали плацебо. Като клинични резултати са оценени влизането в ремисия в Седмица 8 и поддържането на ремисия в Седмица 52.

Пациентите, започнали с 160/80 mg Humira, са достигнали клинична ремисия в Седмица 8 в статистически значително по-високи проценти, в сравнение с плацебо, в проучване UC-I (съответно 18% спрямо 9%, p=0,031) и проучване UC-II (съответно 17% спрямо 9%, p=0,019). В проучванеUC-II, сред лекуваните с Humira, които са в ремисия в Седмица 8, 21/41 (51%) са в ремисия и в Седмица 52.

Резултатите от общата популация при проучването UC-II са показани в таблица 18.

Таблица 18
Отговор, ремисия и оздравяване на лигавиците в проучване UC-II
(Процент пациенти)

	Плацебо	**Humira 40 mg през седмица**
Седмица 52	**N=246**	**N=248**
Клиничен отговор	18%	30%*
Клинична ремисия	9%	17%*
заздравяване на лигавиците	15%	25%*
Пациенти в ремисия без стероиди ≥ 90 дни [a]	6% (N=140)	13%* (N=150)
Седмица 8 и 52		
Продължителен отговор	12%	24%**
Продължителна ремисия	4%	8%*
Продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

Клинична ремисия е с резултат по Mayo ≤ 2, без подрезултат > 1;
Клиничният отговор представлява понижение спрямо изходното ниво на скора по Mayo с ≥3 точки и ≥30% плюс понижение на субскора за ректално кървене [RBS] ≥1 или абсолютен RBS, равен на 0 или 1;
*p<0,05 за сдвоено сравнение на процентите на Humira спрямо плацебо
**p<0,001 за сдвоено сравнение на процентите на Humira спрямо плацебо
[a] От пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

От пациентите, при които е наблюдаван отговор през Седмица 8, 47% са имали отговор, 29% са били в ремисия, 41% са показали заздравяване на лигавицата и 20% са били в ремисия без стероиди ≥ 90 дни през Седмица 52.

Приблизително 40% от пациентите в проучване UC-II са били с неуспешна предшестваща анти-TNF терапия с инфликсимаб. Ефикасността на адалимумаб при тези пациенти е била намалена, в сравнение с тази при пациенти, които не са получавали анти-TNF терапия. Сред пациентите, с неуспешна предшестваща анти-TNF терапия, ремисия в Седмица 52 е достигната от 3% от пациентите на плацебо и 10% от тези на адалимумаб.

Пациентите от проучванията UC-I и UC-II са имали възможност да продължат в отворено, дългосрочно разширено проучването (UC III). След тригодишна терапия с адалимумаб 75% (301/402) продължават да са в клинична ремисия според частичния скор по Mayo.

Честота на хоспитализация

По време на 52-седмичните проучвания UC-I и UC-II са наблюдавани по-ниски честоти на хоспитализация без значение от причината, както и хоспитализации, свързани с UC за рамото на адалимумаб в сравнение с рамото на плацебо. Броят на хоспитализации без значение от причината в групата, приемаща адалимумаб, е 0,18 на пациентогодина в сравнение с 0,26 на пациентогодина при групата, приемаща плацебо, а броят хоспитализации, свързани с UC, е съответно 0,12 на пациентогодина и 0,22 на пациентогодина.

Качество на живот

В проучване UC-II лечението с адалимумаб е довело до подобрения в скора по въпросника за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ).

Увеит

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите са получавали плацебо или Humira в начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Разрешени са били съпътстващи стабилни дози от един небиологичен имуносупресор.

Проучване UV I оценява 217 пациенти с активен увеит, въпреки лечение с кортикостероиди (перорално приеман преднизон, в доза от 10 до 60 mg дневно). Всички пациенти са получили 2-седмична стандартна доза преднизон 60 mg дневно при включване в проучването, последвана от задължителен график на намаляване на дозата, с пълно прекратяване на кортикостероидното лечение до седмица 15.

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващ хронично лечение с кортикостероиди (преднизон през устата, 10 до 35 mg дневно) на изходно ниво, за да се контролира тяхното заболяване. Впоследствие пациентите са подложени на задължителен график на намаляване на дозата, с пълно спиране на кортикостероидното лечение до седмица 19.

Първичната крайна точка на ефикасност при двете проучвания е „времето до неуспех от лечението“. Неуспехът от лечението се определя като многокомпонентен резултат, базиран на възпалителни хориоретинални и/или възпалителни ретинални съдови лезии, степен на възпаление в предната очна камера (AC), степен на влошена прозрачност на стъкловидното тяло (VH) и най-добре коригираната зрителна острота (BCVA).

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с Humira, спрямо пациентите, получаващи плацебо (вж. таблица 19). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на Humira върху степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. фигура 1).

Таблица 19
Време до неуспех от лечението при проучвания UV I и UV II

Анализ **Лечение**	**N**	**Неуспех** **N (%)**	**Средно време до неуспех (месеци)**	**КР[а]**	**ИД 95% за КР[а]**	***P*-стойност [б]**
Време до неуспех от лечението в или след седмица 6 в проучване UV I						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Адалимумаб	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Време до неуспех от лечението в или след седмица 2 в проучване UV II						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Адалимумаб	115	45 (39,1)	NE[в]	0,57	0,39, 0,84	0,004

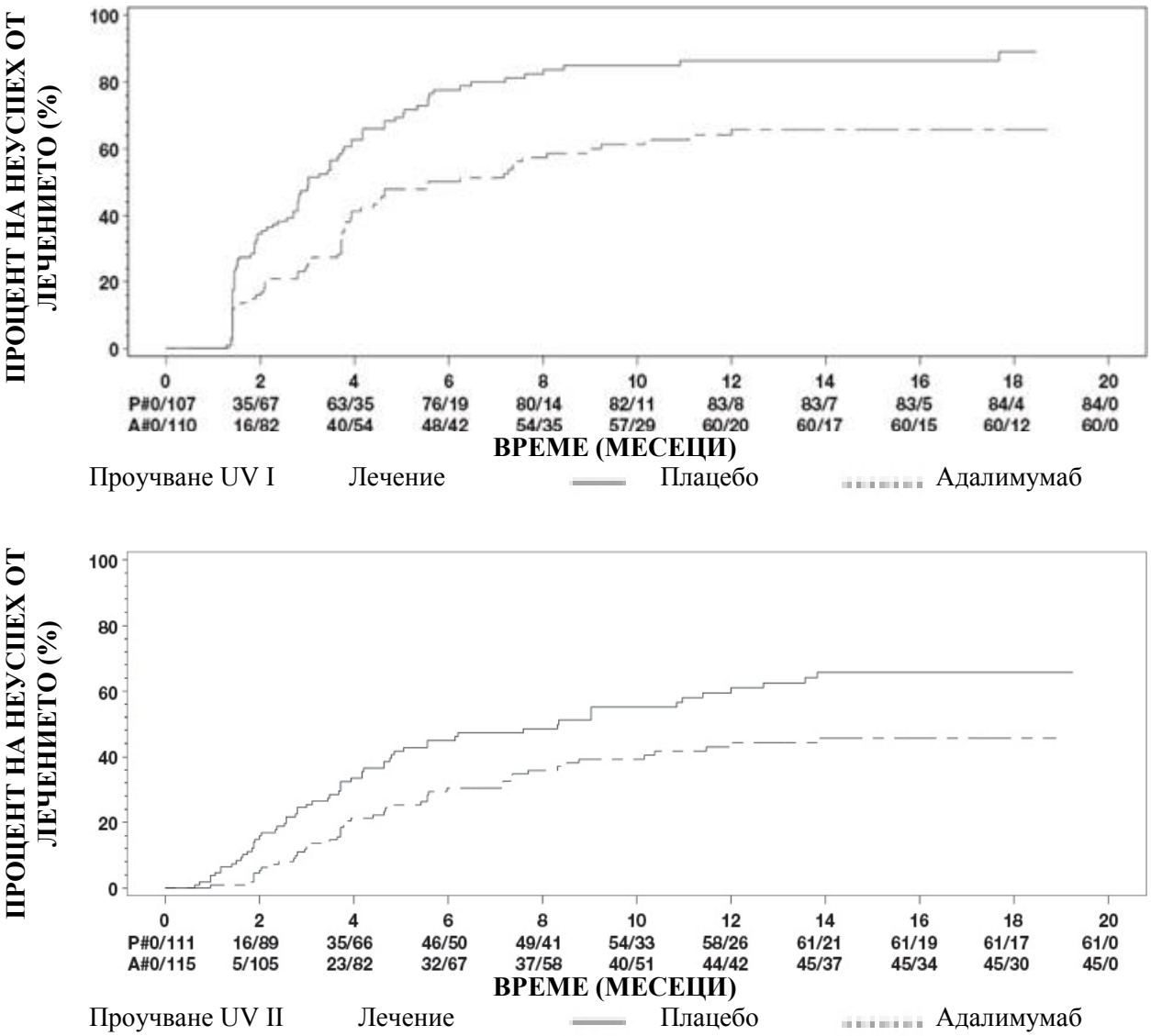
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

[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 наKaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)



Забележка: P# = Плацебо (Брой събития/Брой в риск); A# = HUMIRA (Брой събития/Брой в риск).

При проучване UV I са наблюдавани статистически значими разлики в полза на адалимумаб в сравнение с плацебо за всеки компонент на терапевтичния неуспех. При проучване UV II са наблюдавани статистически значими разлики само по отношение на зрителната острота, а останалите компоненти, като цифри, са в полза на адалимумаб.

От 417 пациенти, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 46 пациента се считат за неподходящи за участие (напр. развили са вторични усложнения на диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 371 пациенти, 276 годни за оценка пациенти са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 222 (80,4%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, AC клетки степен ≤ 0,5+, VH степен ≤ 0,5+), които приемат кортикостероид с доза ≤ 7,5 mg дневно и 184 (66,7 %) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,4% от очите на седмица 78. Сред пациентите, които прекратяват участието си преди седмица 78, 11% са прекратили поради нежелани събития, а 5% - поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

Отчетените от пациентите резултати по отношение на функции, свързани със зрението, са измерени с помощта на NEI VFQ-25 и в двете клинични проучвания. Humira има числено превъзходство в по-голямата част от междинните резултати, със статистически значими средни разлики за общо зрение, болка в окото, близко виждане, психично здраве и общ резултат в проучването UV I, както и за общо зрение и психично здраве в проучването UV II. Ефектите, свързани със зрението, не са с числено превъзходство в полза на Humira по отношение на цветното виждане в проучването UV I, както и за цветното виждане, периферното зрение и близкото виждане в проучването UV II.

Увеит при педиатрични пациенти

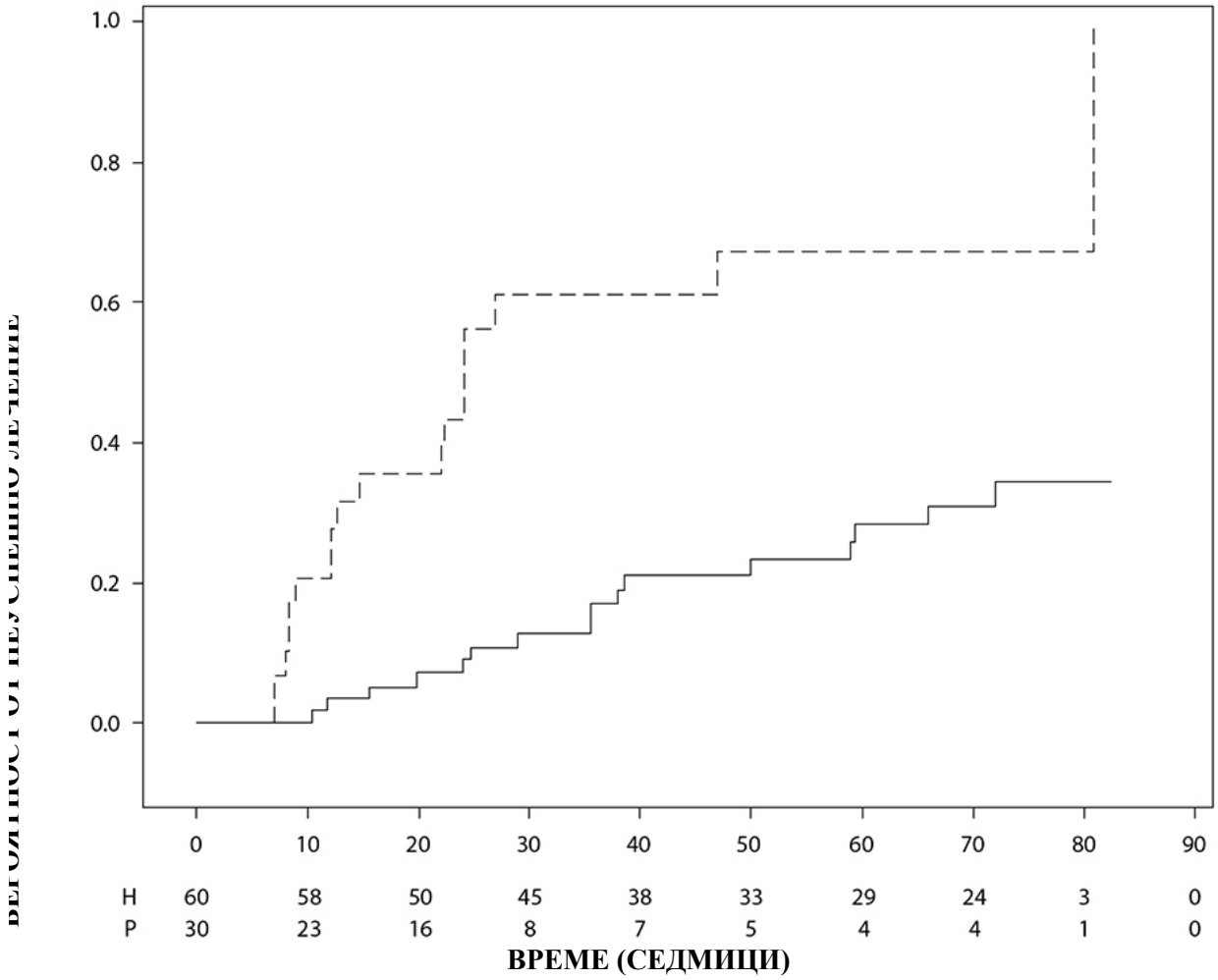
Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са приемали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с основната си доза метотрексат.

Първичната крайна точка е "времето до неуспех от лечението". Критериите, определящи неуспеха от лечението, са влошаване или продължително неповлияване на очното възпаление, частично подобрение с развитие на други продължителни съпътстващи заболявания на очите или влошаване на съпътстващите очни заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарства и преустановяване на лечението за продължителен период от време.

Клиничен отговор

Адалимумаб значително забавя времето до неуспех от лечението в сравнение с плацебо (вж. Фигура 1, P <0.0001 от log rank тест). Средното време до неуспех от лечението е 24,1 седмици при пациенти, лекувани с плацебо, докато средното време до неуспех от лечението не е било възможно да се оцени за пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като по-малко от половината от тези пациенти са имали неуспех от лечението. Адалимумаб значително намалява риска от неуспех от лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от КР (коефициент на риска = 0,25 [95% ИД: 0,12, 0,49]).

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



Забележка: P = плацебо (брой в риск); H = HUMIRA (брой в риск).

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, нивото на антителата срещу адалимумаб след възобновеното лечение (11 от 482 участници, 2,3%) е било сходно с нивото на антителата, наблюдавано 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 пациентите с умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn 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.

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

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Humira в една или повече подгрупи на педиатричната популация при улцерозен колит, вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на еднократна доза от 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след еднократна подкожна доза от 40 mg, е била 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е варирал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е варирал между 5 и 6 литра, а средния полуживот в терминална фаза е било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е варирала от 31 до 96% от тази в серума.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в равновесното състояние са били около 5 μg/ml (без съпътстващо прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 μg/ml (при съпътстващо прилагане на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в равновесното състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

При възрастни пациенти с псориазис, средната най-ниска концентрация в стационарното състояние е била 5 μg/ml по време на лечението с адалимумаб 40 mg през седмица, прилаган като монотерапия.

При възрастни пациенти с гноен хидраденит дозата от 160 mg Humira в седмица 0, последвана от 80 mg в седмица 2, постига минимални концентрации на адалимумаб в серума от приблизително 7-8 μg/ml в седмица 2 и седмица 4. Средните най-ниски концентрации в равновесно състояние от седмица 12 до седмица 36 са приблизително 8 до 10 μg/ml по време на лечението с адалимумаб 40 mg всяка седмица.

Експозицията на адалимумаб при пациенти в юношеска възраст с ГХ се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Препоръчителната схема на дозиране при ГХ в юношеска възраст е 40 mg през седмица. Тъй като експозиция на адалимумаб може да се повлияе от телесната маса, юноши с по-високо телесно тегло и неадекватен отговор могат да се възползват от препоръчителната доза за възрастни 40 mg всяка седмица.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза от 80 mg Humira през Седмица 0, последвана от 40 mg Humira през Седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 5,5 μg/ml по време на индукционния период. Натоварваща доза от 160 mg Humira през Седмица 0, последвана от 80 mg Humira през Седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 μg/ml по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Crohn, приемали поддържаща доза от 40 mg Humira през седмица, се наблюдават средни равновесни нива от около 7 μg/ml.

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в открито проучване в Седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло от 40 kg. В Седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица) в групи на поддръжащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната стойност (±SD) на най-ниските концентрации на серумния адалимумаб, постигнати в Седмица 4 са 15,7 ± 6,6 μg/ml за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и 10,6 ± 6,1 μg/ml за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

За пациентите, които са останали на рандомизираната си терапия, средните стойности (±SD) на най-ниските концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били 9,5 ± 5,6 μg/ml за групата на стандартна доза и 3,5 ± 2,2 μg/ml за групата на ниска доза. Средните най-ниски концентрации са се задържали при пациентите, които са продължили да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. За пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на прилагане през седмица до схема на прилагане всяка седмица, 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, натоварваща доза от 160 mg Humira в Седмица 0, последвана от 80 mg Humira в Седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 μg/ml по време на индукционния период. При пациенти с улцерозен колит, приемали поддържаща доза от 40 mg Humira през седмица са били наблюдавани средни стационарни минимални нива от приблизително 8 μg/ml.

При възрастни пациенти с увеит натоварваща доза от 80 mg адалимумаб на седмица 0, следвана от 40 mg адалимумаб през седмица, започвайки от седмица 1, води до средни концентрации в стационарно състояние от приблизително 8 до 10 μg/ml.

Експозицията на адалимумаб при пациенти с педиатричен увеит се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Няма данни за клинична експозиция при прилагане на натоварваща доза при деца под 6 години. Прогнозните експозиции показват, че при отсъствие на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално повишаване на системната експозиция

С помощта на популационно фармакокинетично и фармакокинетично/фармакодинамично моделиране и симулация е прогнозирано, че експозицията на адалимумаб и ефикасността при пациенти, лекувани с 80 mg през седмица, са сравними с тези при пациенти, приемали 40 mg

всяка седмица (включително възрастни пациенти с РА, ГХ, УК, БК или псориазис, юноши с ГХ и педиатрични пациенти ≥ 40 kg с БК).

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните изпитвания при пациенти с ЮИА (pJIA и ERA), е установена връзка експозиция-отговор между плазмените концентрации и PedACR 50 отговора. Установената плазмена концентрация на адалимумаб, при която съществува половината от максималната вероятност за поява на отговор по PedACR 50 (EC50) е 3 μg/ml (95% ДИ 1-6 μg/ml).

Връзката експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен плакатен псориазис е установена съответно за PASI 75 и PGA "чисто" или "минимално". PASI 75 и PGA "чисто" или "минимално" нарастват с нарастването на концентрациите на адалимумаб, и двата при сходна EC50 приблизително 4,5 μg/ml (съответно 95% ДИ 0,4-47,6 и 1,9-10,5).

Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи на данни от над 1 300 пациенти с РА, разкриват тенденция за явно по-висок клирънс на адалимумаб с повишаване на телесното тегло. След коригиране на разликите за телесно тегло се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Наблюдавано е, че серумните нива на свободния адалимумаб (несвързания с анти-адалимумаб антитела, ААА) са по-ниски при пациенти с измерими анти-адалимумаб антитела (ААА).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Humira не е била проучвана при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на проучванията за токсичност при еднократно прилагане, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

При макаци е проведено проучване на токсичността върху ембрио-феталното/перинаталното развитие в дози 0,30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни/група), което не е установило вредности за плода, дължащи се на адалимумаб. Поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачите и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени нито карциногенни проучвания на адалимумаб, нито стандартна оценка на фертилитета и постналталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
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

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка за еднократна употреба Humira може да се съхранява при температура до максимум 25°C за период до 14 дни. Спринцовката или писалката трябва да бъде защитена от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 14-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (стъкло тип I) с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки с:
- 1 предварително напълнена спринцовка (0,8 ml стерилен разтвор) и 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата
Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата за еднократна употреба. Спринцовката е направена от стъкло тип I с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки с:
- 1 предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата (0,8 ml стерилен разтвор) и 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за еднократна употреба от пациента, съдържаща предварително напълнена спринцовка. Спринцовката в писалката е направена от стъкло тип I с глава на буталото (брombутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки с:
- 1 предварително напълнена писалка (0,8 ml стерилен разтвор) и 2 тампона, напоени със спирт, в блистер.
- 3 предварително напълнени писалки (0,8 ml стерилен разтвор) и 4 тампона, напоени със спирт, в блистер.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата
EU/1/03/256/026

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 септември 2003 г.
Дата на последно подновяване: 8 септември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е налична на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
САЩ

и

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km.59.2
Barceloneta
Puerto Rico 00617

и

Lonza Biologics Porriño, S.L
A Relva s/n
36400 O Porriño
Pontevedra, Испания

и

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Сингапур 637377

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

AbbVie Biotechnology GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Германия

и

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafe
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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, както и във всички следващи актуализации, публикувани на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

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 при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР 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 минимизиране на риска**

ПРУ трябва да гарантира, че обучителната програма се прилага за одобрените понастоящем показания. Тази програма трябва да гарантира, че лекарите, които възнамеряват да предписват Humira са наясно със:

- Риска от сериозни инфекции, сепсис, туберкулоза и други опортюнистични инфекции
- Риска от сърдечна недостатъчност
- Риска от демиелинизация на централната нервна система
- Риска от злокачествени заболявания
- Сигналната карта на пациента трябва да се дава на пациенти, приемащи Humira

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,2 ml съдържа 20 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
2 предварително напълнени спринцовки
2 тампона с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение.

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.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/022

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ ФОЛИОТО НА ГНЕЗДОТО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

За употреба в педиатрията

Двуизмерен код

PC

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 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

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
Съдържа 2 картонени кутии, всяка само за еднократно инжектиране
Всяка картонена кутия съдържа:
1 флакон
1 стерилна инжекционна спринцовка
1 стерилна игла
1 стерилен адаптор за флакона
2 тампона с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.
1 флакон
1 стерилна инжекционна спринцовка
1 стерилна игла
1 стерилен адаптор за флакона
2 тампона с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение.

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. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 40 mg/0,8 ml инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,8 ml

6. ДРУГО

Само за еднократно прил.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.
1 предварително напълнена спринцовка
1 тампон с алкохол

2 предварително напълнени спринцовки
2 тампона с алкохол

4 предварително напълнени спринцовки
4 тампона с алкохол

6 предварително напълнени спринцовки
6 тампона с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНОИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ ГНЕЗДОТО В ОПАКОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,8 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА ИЛИ АКО НЯМА ТАКАВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml с предпазител на иглата съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.
1 предварително напълнена спринцовка
1 тампон с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение

С предпазител на иглата

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. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ ГНЕЗДОТО В ОПАКОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката, за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение

С предпазител на иглата

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,8 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg/ 0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.
1 предварително напълнена писалка
2 тампона с алкохол

2 предварително напълнени писалки
2 тампона с алкохол

4 предварително напълнени писалки
4 тампона с алкохол

6 предварително напълнени писалки
6 тампона с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ ГНЕЗДОТО В ОПАКОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката, за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,8 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.
1 предварително напълнена спринцовка
1 тампон с алкохол

2 предварително напълнени спринцовки
2 тампона с алкохол

4 предварително напълнени спринцовки
4 тампона с алкохол

6 предварително напълнени спринцовки
6 тампона с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ ГНЕЗДОТО В ОПАКОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

40 mg/0,4 ml
Двуизмерен код

PC

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

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 ИЛИ АКО НЯМА ТАКАВА, ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml с автоматичен предпазител на иглата съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.
1 предварително напълнена спринцовка
1 тампон с алкохол

2 предварително напълнени спринцовки
2 тампона с алкохол

6 предварително напълнени спринцовки
6 тампона с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение

С автоматичен предпазител на иглата

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co.
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/023
EU/1/03/256/024
EU/1/03/256/025

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ ГНЕЗДОТО В ОПАКОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение

С автоматичен предпазител на иглата.

Двуизмерен код

PC

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,4 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка от 0,4 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена писалка
2 тампона с алкохол

2 предварително напълнени писалки
2 тампона с алкохол

4 предварително напълнени писалки
4 тампона с алкохол

6 предварително напълнени писалки
6 тампона с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ ГНЕЗДОТО В ОПАКОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката, за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

40 mg/0,4 ml

Двуизмерен код

PC

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

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

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка
1 тампон, напоен със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.
Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/020

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ ФОЛИОТО НА БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

Двуизмерен код

PC

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 80 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mg/0,8 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml с автоматичен предпазител на иглата съдържа 80 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.
1 предварително напълнена спринцовка
1 тампон с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение

С автоматичен предпазител на иглата

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co.
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/026

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ ГНЕЗДОТО В ОПАКОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение

С автоматичен предпазител на иглата.

Двуизмерен код

PC

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 80 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mg/0,8 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

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 НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ ГНЕЗДОТО В ОПАКОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката, за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

Двуизмерен код

PC

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 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

ТЕКСТ НА СТИКЕРА ЗА НАПОМНЯНЕ (включен в опаковката)

Humira

Маркирайте Вашия календар с предоставените стикери, за да Ви напомнят датата на следващата Ви доза.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Humira 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди Вашето дете да започне да използва това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **сигнална карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди Вашето дете да започне да използва Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази **сигнална 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 лекарствени 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 Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да използва Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5 Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инжектиране на Humira

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira е предназначена за лечение на възпалителните заболявания, описани по-долу:
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Плакатен псориазис при педиатрични пациенти
- Болест на Крон при педиатрични пациенти
- Увеит при педиатрични пациенти

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF_{α}), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF_{α}, Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено възниква в детска възраст.

Humira 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 Humira за лечение на неговия полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.

Humira 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 Humira за лечение на неговия артрит, свързан с ентезит.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Humira се използва също и за лечение на тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапии не са подействали много добре или не са подходящи.

Болест на Крон при педиатрични пациенти

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде даден Humira за намаляване на симптомите на неговото заболяване.

Увеит при педиатрични пациенти

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на деца, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото.

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление.

Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако то не се повлияе достатъчно от тези лекарства, ще му бъде даден Humira за намаляване на симптомите на неговото заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да използва Humira

Не използвайте Humira

- Ако Вашето дете е алергично към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- Ако детето Ви има активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да информирате Вашия лекар, ако Вашето дете има симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

- Ако Вашето дете има умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако то е имало или има сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Humira.

Алергични реакции

- Ако детето Ви развие алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, свиркащо дишане, замайване, подуване или обрив, не инжектирайте повече Humira 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 Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- По време на лечението с Humira 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 употребата на Humira 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 Humira. Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми на инфекция, например, треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Humira, Вашият лекар ще изследва детето Ви за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Humira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза на Вашето дете, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат в **сигналната карта на пациента** на Вашето дете.

    - Много е важно да информирате Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от туберкулоза или е било в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. Ако детето Ви има активна туберкулоза, не използвайте Humira.
    - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако детето Ви е приемало лечение за предпазване от туберкулоза.
    - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например кашлица, която не отминава, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте 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.
    - Лекарят на Вашето дете, трябва да изследва детето Ви за вируса на хепатит В (HBV). При хора, носители на този вирус, Humira може да доведе до повторно активиране на вируса.
    - В някои редки случаи, особено ако Вашето дете приема други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургия или дентални процедури

- Ако на Вашето дете предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че детето Ви приема Humira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

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 Humira. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira.

    - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини при детето Ви.
    - Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани имунизации, преди започване на лечението с Humira.
    - Ако детето Ви от женски пол е приемало Humira, докато е била бременна, нейното бебе може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, за период около пет месеца след последната доза Humira, 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 Humira 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 Humira, сърдечният му статус 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. Вашият лекар ще реши дали е необходимо то да прилага Humira.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето при детето Ви. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако детето Ви развие треска, която не изчезва, получи леки синини или много лесно кърви, или изглежда много бледо, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери.
    - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък).
    - Ако Вашето дете прилага Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван нечест и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
    - Информирайте лекаря на Вашето дете, ако детето Ви приема азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira.
    - Случаи на немеланомни форми на кожен рак са наблюдавани при пациенти, прилагащи Humira.
    - Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.

- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако Вашето дете страда от ХОББ или е заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вашето дете.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Други лекарства и Humira

Информирайте лекаря на своето дете или фармацевта му, ако Вашето дете приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

Вашето дете не трябва да приема Humira едновременно с лекарства, които съдържат следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:
- анакинра;
- абатацепт.

Humira може да се прилага заедно с:
- метотрексат;
- определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати);
- стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, попитайте Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Вашето дете трябва да обмисли употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и предпазването от бременност да продължава поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- 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.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск за вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са лекувани с Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако Вашето дете е получавало Humira 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 Humira 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

Humira може да повлияе в незначителна степен върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

3. Как да използвате Humira

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 Humira за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да предпише Humira с друго количество на активното вещество, ако Вашето дете има нужда от различна доза.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	**В каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**

Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
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	**В 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	**В каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече	Първа доза 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg	Първа доза 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Болест на Крон при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	**В каква доза и колко често да се приема?**	**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 дете може да предпише първоначална доза 160 mg, последвани от 80 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Лекарят на Вашето дете 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 първоначална доза 80 mg, последвани от 40 mg две седмици по-късно.	Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

	След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	

Увеит при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	**В каква доза и колко често да се приема?**	**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 Humira 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 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции относно това как да инжектирате Humira са дадени в точка 7 „Инжектиране на Humira“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

Ако по невнимание сте инжектирали Humira 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 взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да поставите на детето си инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Humira 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 Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Humira, симптомите на заболяването на Вашето дете може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от

нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при физическа активност усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Humira:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност

- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички“, скованост
- мигрена
- притискане на нервните окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- световъртеж
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- „сух“ синдром (включително сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- затруднено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланома
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)

- удар
- двойно виждане
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и сърцирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (сраствне в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)

Някои нежелани прояви, наблюдавани с Humira може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове: Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на 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 Humira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.

Предварително напълнената спринцовка да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Humira може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период от 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 14 дни или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.
Другите съставки са: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Humira и какво съдържа опаковката

Humira 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 Humira е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб.

Предварително напълнената спринцовка Humira се предлага в опаковка, съдържаща 2 предварително напълнени спринцовки с 2 тампон, напоен със спирт.

Humira се предлага като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co.
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

За да изслушате или да поискате екземпляр от листовката <на брайлова азбука>, <с едър шрифт> или <в аудио версия>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

7. Инжектиране на Humira

- Следващите указания обясняват как трябва да поставите на детето си инжекция Humira, използвайки предварително напълнената спринцовка. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.

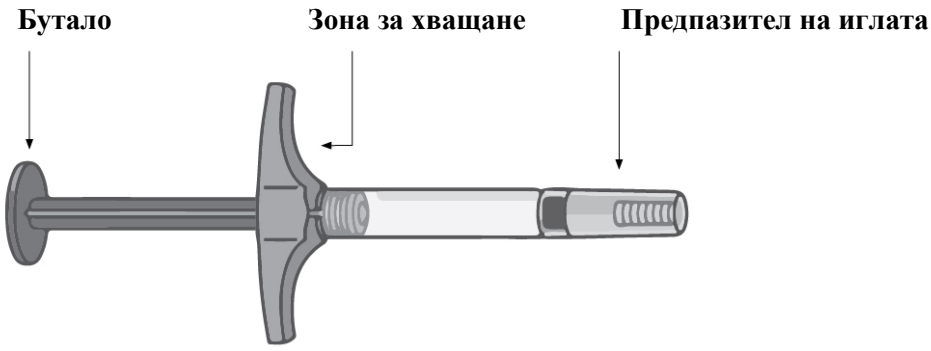
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на инжектиране.

- 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.

Humira предварително напълнена спринцовка



Не използвайте предварително напълнената спринцовка и се обадете на Вашия лекар или фармацевт, ако

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици
- срокът на годност (Годен до:) е изтекъл
- течността е била замразявана или излагана на пряка слънчева светлина
- предварително напълнената спринцовка е била изпускана или смачкана

Не сваляйте предпазителя на иглата до момента непосредствено преди инжектирането.
Humira трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.

СТЪПКА 1

Извадете Humira от хладилника.

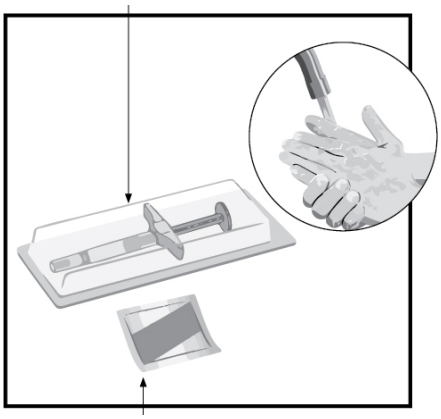
Оставете Humira на стайна температура в продължение на **15 до 30 минути** преди инжектиране.

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Humira достигне стайна температура

- **Не** затопляйте Humira по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода

СТЪПКА 2

Спринцовка



Тампон

Проверете срока на годност (Годен до:). **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

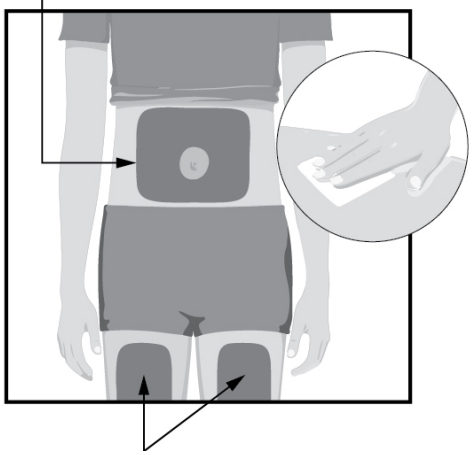
Поставете върху чиста и гладка повърхност:

- 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба и
- 1 тампон, напоен със спирт

Измийте и подсушете ръцете си.

СТЪПКА 3

Места за инжектиране



Места за инжектиране

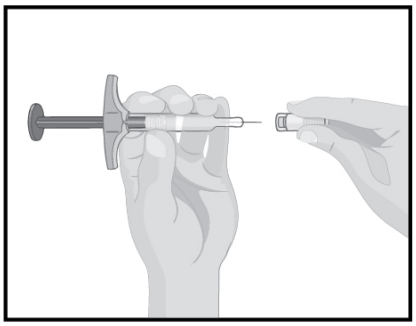
Изберете място на инжектиране:

- на предната повърхност на бедрото на детето Ви или
- на корема на детето Ви най-малко на 5 cm разстояние от пъпа на детето,
- най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране

Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона с алкохол.

- **Не** инжектирайте през дрехите
- **Не** инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориатични плаки

СТЪПКА 4



Захванете предварително напълнената спринцовка с едната ръка.

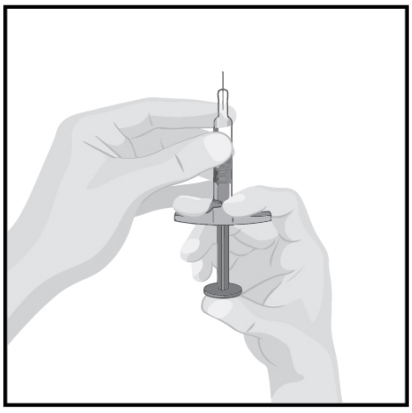
Проверете течността в предварително напълнената спринцовка.

- Уверете се, че течността е бистра и безцветна
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е мътна или съдържа частички
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпускана или смачкана.

С другата ръка бавно свалете предпазителя на иглата. Изхвърлете предпазителя на иглата. Не я поставяйте отново.

- **Не** докосвайте иглата с пръсти и не позволявайте иглата да се докосне до нищо

СТЪПКА 5



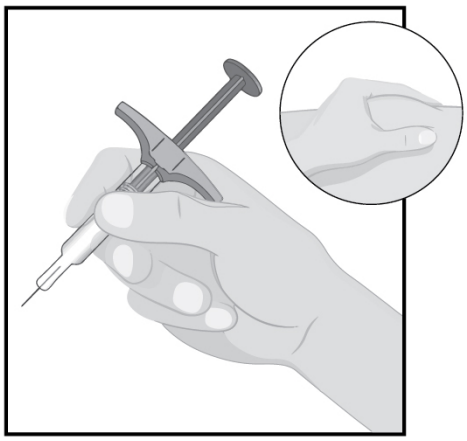
Дръжте предварително напълнената спринцовка с иглата нагоре.

- С едната ръка дръжте предварително напълнената спринцовка на нивото на очите, така че да виждате въздуха в спринцовката.

Бавно натиснете буталото за да изкарате въздуха през иглата.

- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

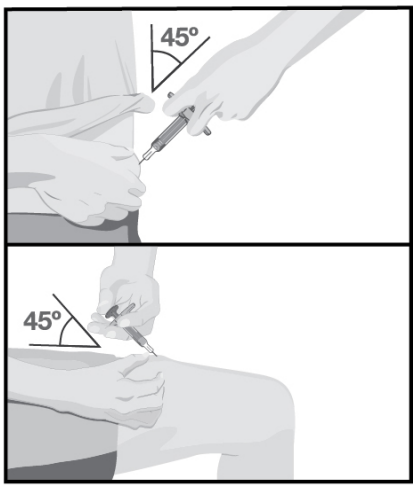
СТЪПКА 6



Дръжте тялото на спринцовката в едната ръка между палеца и показалеца, както се държи молив.

Захванете кожата на детето си на мястото на инжектиране с другата ръка, за да повдигнете участъка, и я задръжте здраво.

СТЪПКА 7

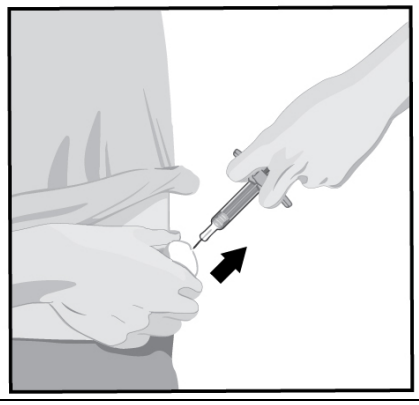


Вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл от около 45˚ с едно бързо, рязко движение.

- След като иглата е вътре, отпуснете кожата, която държите

Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и предварително напълнена спринцовка се изпразни.

СТЪПКА 8



Когато инжектирането е приключило, бавно изтеглете иглата от кожата, държейки предварително напълнената спринцовка под същият ъгъл.

След като инжектирането е приключило поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално

СТЪПКА 9

Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. **Никога** не поставяйте отново капачката върху иглата.

- **Не** рециклирайте и не изхвърляйте предварително напълнената спринцовка в битовите отпадъци
- **Винаги** дръжте предварително напълнената спринцовка и специалния контейнер за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Предпазителят на иглата, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, блистерът и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Листовка: информация за пациента

Humira 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор
адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди Вашето дете да започне да използва това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също сигнална карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди Вашето дете да започне да прилага Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази сигнална 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 от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като на детето Ви.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вж. точка 4).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да използва Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira е предназначена за лечение на възпалителните заболявания, описани по-долу:
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Плакатен псориазис при педиатрични пациенти
- Гноен хидраденит при юноши
- Болест на Крон при педиатрични пациенти
- Увеит при педиатрични пациенти

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF_{α}), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF_{α}, Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит,са възпалителни заболявания.

Humira се прилага за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит. 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 назначен Humira за лечение на неговия полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или артрит, свързан с ентезит.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Плакатният псориазис е кожно състояние, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Humira се използва за лечение на тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапиите не са подействали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит при юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Humira се използва за лечение на гноен хидраденит при юноши над 12-годишна възраст. Humira може да намали броя на възлите и абсцесите, които имате, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат предписани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписана Humira.

Болест на Крон при педиатрични пациенти

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система. Humira е показан за лечение на болестта на Крон при деца на възраст от 6 до 17 години. Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако то не се повлияедостатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде назначена Humira за намаляване на признаците и симптомите на неговата болест.

Увеит при педиатрични пациенти

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на деца, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото. Това възпаление води до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление.

2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да използва Humira

Не използвайте Humira

- Ако Вашето дете е алергично към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако Вашето дете има тежка инфекция, включително активна туберкулоза (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”). Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми на инфекция, например, треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

- ако Вашето дете има умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирайте Вашия лекар, ако то е имало или има сериозно сърдечно заболяване (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

- Говорете с лекаря на Вашето дете или фармацевт, преди използването на Humira

- Ако Вашето дете има алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

- Ако Вашето дете има инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- По време на лечението с Humira Вашето дете може да се разболее по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функциите на белите му дробове са нарушени.Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други опортюнистични инфекции и сепсис, които може, в редки случаи, да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви прояви симптоми като температура, рани, чувство за умора или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Humira, Вашият лекар ще изследва детето Ви за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Humira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат в сигналната карта на Вашето дете. Много е важно да информирайте Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от туберкулоза или е било в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза , дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако детето Ви живее или пътува в райони с ендемични гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.

- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако детето Ви е носител на вируса на хепатит B (HBV) или има активна HBV инфекция или считате, че е изложено на риск от заразяване с HBV. Лекарят на Вашето дете, трябва да изследва детето Ви за вируса на хепатит B (HBV) . Humira може да причини повторно активиране на HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако Вашето дете приема други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

- Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми на инфекция, например, треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

- Ако на Вашето дете предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че то прилага Humira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

- Ако Вашето дете има или развие демиелинизиращо заболяване като мултиплена склероза, Вашият лекар ще реши дали е необходимо то да получава или да продължи да получана Humira. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira. Моля, посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини при детето Ви. Препоръчва се децата да приключат, по възможност, с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар, преди започване на лечението с Humira. Ако сте приемали Humira, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарят и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Humira по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

- Ако Вашето дете има лека сърдечна недостатъчност и се лекува с Humira, състоянието на неговата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви е имало или има сериозно сърдечно заболяване. Ако то развие нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо то да прилага Humira.

- При някои пациенти, организмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото на детето Ви да се бори с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Ако детето Ви развие треска, която не изчезва, синини или много лесно кървене или изглежда много бледо, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението му.

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък). Ако Вашето дете прилага Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин. Информирайте лекаря на Вашето дете, ако детето Ви е приема азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira.Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи Humira Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.

- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако Вашето дете страда от ХОББ или е заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вашето дете.

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Други лекарства и Humira

Информирайте лекаря на детето Ви или фармацевта, ако Вашето дете приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

Humira може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Вашето дете не трябва да прилага Humira с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозни инфекции. Ако имате въпроси, моля, попитайте Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Вашето дете трябва трябва да обмисли употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и предпазването от бременност да продължи поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- 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.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск за вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са лекувани с Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако Вашето дете е получавало Humira по време на своята бременност, бебето й може да е изложено на повишен риск от развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекарят на нейното бебе и другите медицински специалисти за използването на Humira 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

Humira повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Humira съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 0,8 ml, т.е. на практика не съдържа натрий.

3. Как да използвате Humira

Винаги използвайте това лекарство точно както е казал лекарят на Вашето дете или фармацевтът. Ако не сте сигурни за някоя от инструкциите или ако имате някакви въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта. Вашият лекар може да предпише Humira с друго количество на активното вещество, ако Вашето дете има нужда от различна доза.

Деца и юноши с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло от 10 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Humira е 20 mg през седмица.

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Humira е 40 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с артрит, свързан с ентезит

Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Humira е 20 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Humira е 40 mg през седмица.

Деца и юноши с псориазис

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Humira е начална доза от 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Humira е начална доза от 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Гноен хидраденит при юноши от 12 до 17 години, с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Humira е първоначална доза 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно. Ако имате неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Деца и юноши с болест на Крон

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло под 40 kg

Обичайната схема на прилагане е 40 mg първоначално, последвано от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg, две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече

Обичайната схема на прилагане е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) първоначално, и последвана от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един

ден или по 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 40 mg през седмица. В зависимост от отговора на детето Ви, лекарят на Вашето дете може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло под 30 kg

Обичайната доза Humira е 20 mg през седмицата с метотрексат.

Лекарят на Вашето дете може също да предпише начална доза 40 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Обичайната доза Humira е 40 mg през седмица с метотрексат.

Лекарят на Вашето дете може също да предпише начална доза 80 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Начин на прилагане и път на въвеждане

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Указание за приготвяне и прилагане на инжекцията Humira

Следващите указания ще Ви обяснят как трябва да инжектирате Humira. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Вие ще бъдете инструктирани от лекаря на Вашето дете или негов помощник за техниката на инжектиране и за количеството, което да приложите на детето си. 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 направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

Грешка при изпълнението на следващите стъпки, така както са описани, може да причини заразяване, което да доведе до инфекция на Вашето дете.

Инжекционният разтвор не трябва да се смесва в същата спринцовка или флакон с друг лекарствен продукт.

1) Подготовка

- Уверете се, че знаете подходящото количество (обем), необходимо за прилагане. Ако не знаете количеството, **СПРЕТЕ ДО ТУК** и се свържете с Вашия лекар за допълнителни инструкции.

- Вие ще имате нужда от специален контейнер за отпадъци, като например контейнер за остри предмети или какъвто е препоръчан от Вашата медицинска сестра, лекар или фармацевт. Сложете контейнера на мястото, където ще работите.

- Измийте старателно ръцете си

- Извадете от опаковката едната кутия, съдържаща една спринцовка, един адаптор за флакон, един флакон, два тампона с алкохол и една игла. Ако в опаковката има втора

кутия за още една инжекция, незабавно я върнете в хладилника.

- Проверете срока на годност върху кутията. **НЕ** използвайте нищо от опаковката след датата обозначена на кутията.

- Поставете следните неща върху чиста повърхност, **НЕ ГИ ВАДЕТЕ** все още от индивидуалните им опаковки.

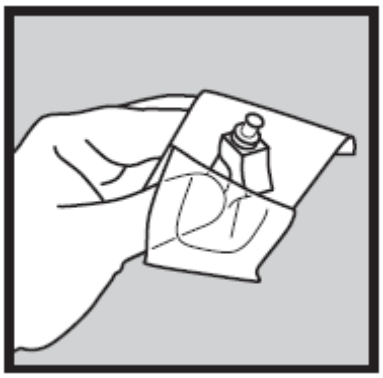
  - Една спринцовка от 1 ml (1)
  - Един адаптор за флакон (2)
  - Един флакон Humira за инжекционно приложение за педиатрична употреба (3)
  - Два тампона с алкохол (4)
  - Една игла (5)

- Humira е бистра, безцветна течност. **НЕ** използвайте течността, ако забележите помътняване или оцветяване, или съдържание на парцалеста утайка или частици.

2) Приготвяне на доза Humira за инжектиране

Основно правило: **НЕ** изхвърляйте нищо докато не приключите с инжектирането.

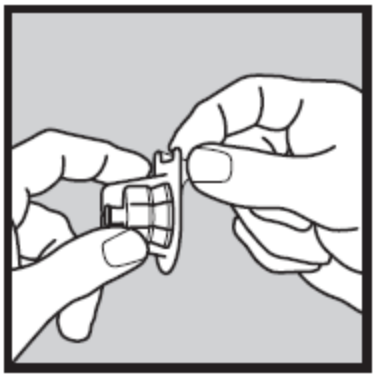
- Пригответе иглата чрез частично отваряне на опаковката откъм най-близкия край до жълтия наконечник на спринцовката. Отворете опаковката дотолкова, че да се покаже жълтият наконечник на спринцовката. Оставете опаковката с прозрачната страна нагоре.



- Отворете бялата пластмасова капачка на флакона, така че да видите горната част на запушалката на флакона.

- Използвайте един от двата тампона с алкохол, за да почистите запушалката на флакона. **НЕ** докосвайте запушалката на флакона, след като сте го почистили с тампона.

- Отворете опаковката на адаптора за флакона, но все още не вадете адаптора за флакона.

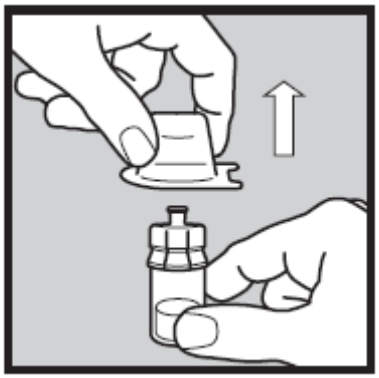


- Хванете флакона с запушалката нагоре.

- Прикачете адаптора, както е все още в прозрачната опаковка, към запушалката с натискане надолу, докато адаптора щракне на мястото си.

- Когато сте сигурни, че адапторът е прикачен за флакона, издърпайте опаковката от адаптора.

- Внимателно поставете флакона с адаптора върху почистеното поле за работа. Бъдете внимателни да не падне. **НЕ** докосвайте адаптора.



- Пригответе спринцовката като частично отворите опаковката откъм най-близкия до бялото бутало край.

- Отстранете прозрачната опаковка дотолкова, че да разопаковате само буталото, но не изваждайте спринцовката от опаковката.

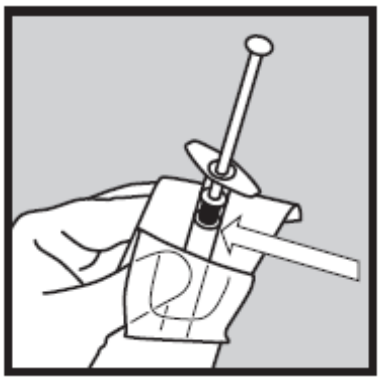
- Дръжте опаковката на спринцовката и **БАВНО** издърпайте буталото до 0,1 ml над предписаната доза (например, ако предписаната доза е 0,5 ml, издърпайте буталото до 0,6 ml). **НИКОГА** не преминавайте позицията от 0,9 ml, независимо от предписаната доза.

- Вие ще зададете обема на предписаната доза при една от следващите стъпки.

- **НЕ** изваждайте напълно буталото навън от спринцовката.

ЗАБЕЛЕЖКА:

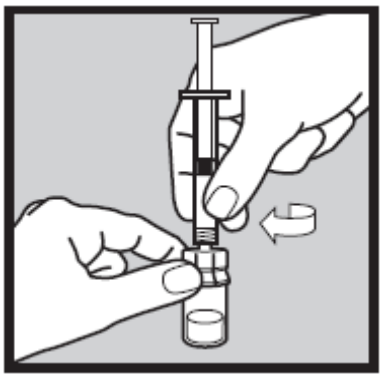
Ако буталото се извади напълно от спринцовката, изхвърлете спринцовката и се свържете с този, от когото сте получили Humira за замяна. **НЕ** се опитвайте да вкарате буталото обратно.



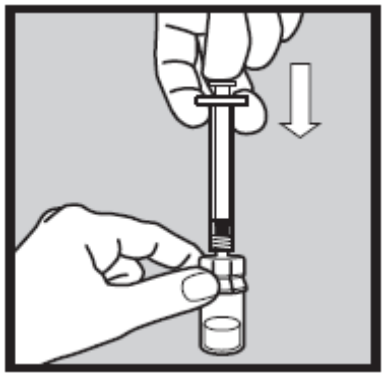
Доза + 0,1 ml

- **НЕ** използвайте бялото бутало, за да извадите спринцовката от опаковката. Хванете спринцовката в градуираната област я извадете от опаковката**.** В нито един момент **НЕ** оставяйте спринцовката.

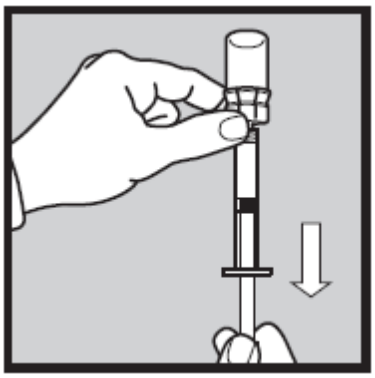
- Докато държите здраво адаптора на флакона, вкарайте върха на спринцовката в адаптора и завъртете спринцовката по посока на часовниковата стрелка с едната ръка, докато се закрепи здраво. **НЕ** презатягайте!



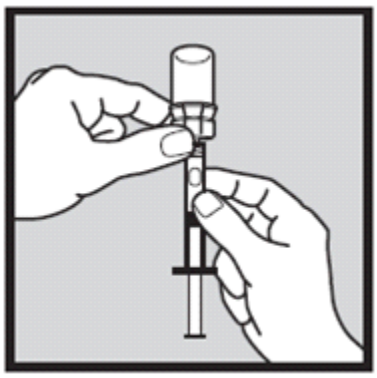
- Докато държите флакона, избутайте бялото бутало до долу. Тази стъпка е важна, за да изтеглите точната доза. Дръжте буталото и обърнете флакона и спринцовката обратно.



- **БАВНО** издърпайте бялото бутало до 0,1 ml над предписаната доза. Това е важно, за да изтеглите точната доза. Вие ще определите точния обем на предписаната доза в стъпка 4, Приготвяне на дозата. Ако предписаната доза е 0,5 ml, изтеглете буталото до 0,6 ml. Ще видите течното лекарство да преминава от флакона в спринцовката.



- Натиснете бялото бутало обратно, за да се върне течното лекарство обратно във флакона. Отново **БАВНО** издърпайте буталото до 0,1 ml над предписаната доза. Това е важно, за да получите точната доза и за да избегнете въздушни мехурчета в течността. Вие ще определите точния обем на предписаната доза в стъпка 4, Приготвяне на дозата.

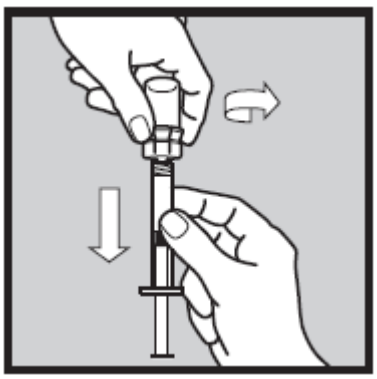


- Ако видите останали въздушни мехурчета в течното лекарство в спринцовката, трябва да повторите действието до 3 пъти. **НЕ** разклащайте спринцовката.

ЗАБЕЛЕЖКА:

Ако бялото бутало е изтеглено напълно от спринцовката, изхвърлете спринцовката и се свържете с този, от когото сте получили Humira за замяна. **НЕ СЕ** опитвайте да вкарате буталото отново в спринцовката.

- Докато все още държите спринцовката нагоре за градуираната част, отделете адаптора на флакона чрез отвъртване на адаптора с другата ръка. Уверете се, че сте отделили адаптора с флакона от спринцовката. **НЕ** докосвайте върха на спринцовката.



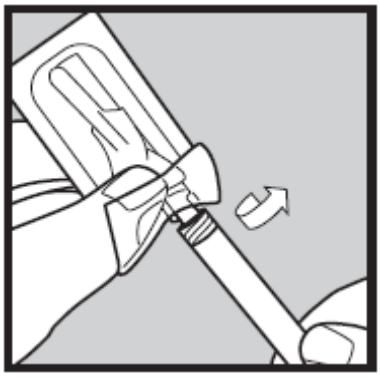
- Ако се вижда голям въздушен мехур близо до върха на спринцовката, **БАВНО** натиснете буталото навътре в спринцовката, докато течността започне да влиза във върха на спринцовката. **НЕ** позволявайте буталото да премине позицията на дозата.

- Например: Ако предписаната доза е 0,5 ml, **НЕ** натискайте буталото, така че то да преминава позицията 0,5 ml.

- Проверете, дали течността, оставаща в спринцовката е най-малкия предписан дозов обем. Ако оставащият обем е под този на предписаната доза, **НЕ** използвайте спринцовката и се свържете с лекаря си.

- Със свободната си ръка вземете опаковката с иглата с жълтия конектор на спринцовката надолу.

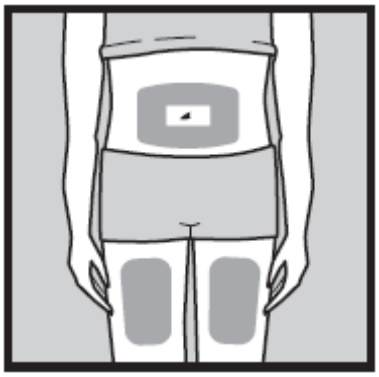
- Държейки спринцовката нагоре, вкарайте върха на спринцовката в жълтия конектор и завъртете, както е показано от стрелката на картинката, докато се застопори. Сега иглата е прикачена към спринцовката.



- Отделете опаковката на иглата, но **НЕ** отделяйте прозрачната капачка на иглата.
- Поставете спринцовката на почистеното за работа място. Незабавно продължете с подготвяне на мястото на инжектиране.

3) Избиране и подготвяне на мястото на инжектиране

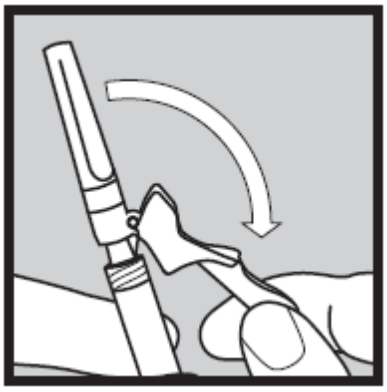
- Изберете място на корема или бедрото. **НЕ** използвайте мястото на последната инжекция.
- Всяка следваща инжекция трябва да се постави най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране.



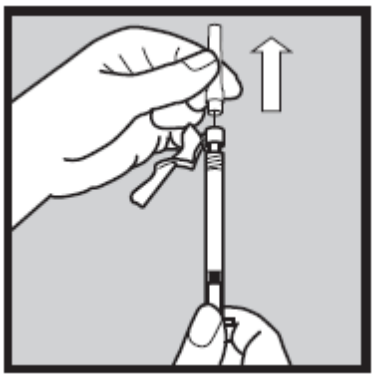
- **НЕ** инжектирайте на места, където кожата е зачервена, посиняла или твърда. Това може да означава, че мястото е инфектирано и трябва да се сваржете с Вашия лекар.
- За да намалите риска от инфекция, почистете мястото на инжектиране с другия тампон с алкохол. **НЕ** докосвайте повече мястото преди инжектиране**.**

4) Приготвяне на дозата

- Вземете спринцовката с иглата нагоре.
- Използвайте другата ръка, за да дръпнете розовата капачка на иглата надолу към спринцовката.



- Отделете прозрачната капачка с дърпане нагоре с другата ръка.

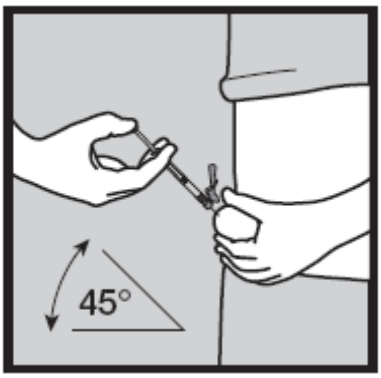


- Иглата е чиста.
- **НЕ** докосвайте иглата.
- **НЕ** оставяйте спринцовката след махане на прозрачната капачка на иглата.
- **НЕ** се опитвайте да сложите капачката обратно върху иглата.

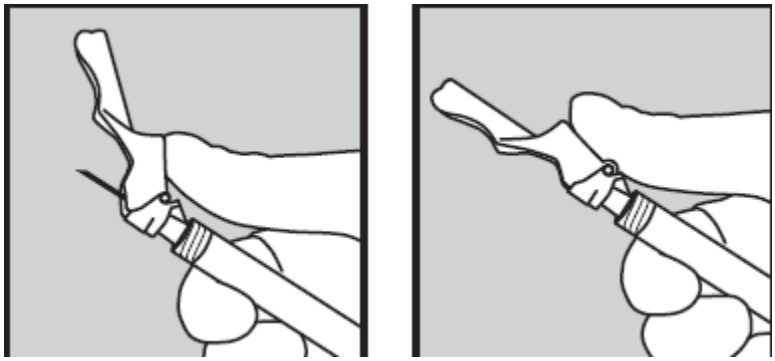
- Дръжте спринцовката на нивото на очите с игла, сочеща нагоре, за да видите ясно количеството. Бъдете внимателни да не пръснете лекарство в очите си.
- Проверете отново предписаното количество лекарство.
- Натиснене бялото бутало внимателно в спринцовката, докато съдържанието й стане колкото предписаното. Излишното количество течност може да излезе от иглата докато натискате буталото. **НЕ** бършете върха на иглата.

5) Инжектиране на Humira

- Внимателно захванете със свободната ръка почистената част от кожата и здраво я задръжте.
- С другата ръка ориентирайте спринцовката под ъгъл 45° спрямо кожата.
- С бързо и рязко движение забодете иглата до основата й в кожата.
- Пуснете кожата, която сте хванали.
- Натиснете буталото, за да инжектирате разтвора на лекарството докато спринцовката се изпразни.
- Когато спринцовката се изпразни, извадете иглата от кожата, като внимавате да я извадите под същия ъгъл.



- Внимателно дръпнете розовата капачка на иглата над иглата, щракнете на място и поставете спринцовката с иглата на работното място. **НЕ** слагайте прозрачната капачка обратно върху иглата.



- Като използвате парче марля, натиснете мястото на инжектиране за 10 секунди. Може да се появи слабо кървене. **НЕ** разтривайте мястото на инжектиране. По желание можете да поставите лепенка.

6) Изхвърляне на материалите

- Вие ще имате нужда от специален контейнер за отпадъци, като например контейнер за остри предмети или какъвто е препоръчан от Вашата медицинска сестра, лекар или фармацевт.

- Сложете спринцовката с иглата, флакона и адаптора в специалния контейнер за остри предмети. **НЕ** изхвърляйте тези предмети в контейнера за домашни отпадъци.
- Спринцовката, иглата, флаконът и адапторът **НЕ ТРЯБВА** да се употребяват отново.
- През цялото време съхранявайте специалния контейнер на място, недостъпно за деца.
- Изхвърлете всички останали използани предмети във Вашия контейнер за домашни отпадъци.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

Ако по невнимание сте инжектирали по-голямо количество Humira или ако сте инжектирали Humira по-често, отколкото Ви е предписано, трябва да се свържете с Вашия лекар и да го/я информирате, че Вашето дете е получило повече лекарство. Винаги взимайте със себе си опаковката или флакона на лекарството, дори да е празна.

Ако сте използвали по-малко от необходимата доза Humira

Ако по невнимание сте инжектирали по-малко количество Humira или ако сте инжектирали Humira по-рядко, отколкото Ви е предписано от лекаря на Вашето дете или фармацевта, трябва да се свържете с лекаря на Вашето дете или фармацевта и да го/я информирайте, че Вашето дете е получило по-малко лекарство. Винаги взимайте със себе си опаковката или флакона на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да поставите инжекция на Вашето дете, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на детето Ви на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако Вашето дете е спряло употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да се обсъди с лекаря на Вашето дете. При спиране на лечението, симптомите на Вашето дете може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното:

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката.

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране;
- чувство на слабост или умора;

- кашлица;
- мравучкане;
- скованост;
- двойно виждане;
- слабост в ръцете или краката;
- подутина или отворена незаздравяваща рана
- признаци и симптоми подозрителни за кръвни нарушения като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Humira:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- мускулно-скелетна болка.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- трудно заспиване;
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост;
- мигрена;
- притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго/световъртеж;
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене);
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (кръвонасядане);
- кашлица;

- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- „сух" синдром (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток;
- висока температура;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания);
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво);
- рак;
- рак засягащ лимфната система;
- меланома;
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- тремор;
- удар;
- невропатия;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и сърцирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на артерия в белите дробове);
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина);
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето;
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;

- мастно изграждане на чернодробните клетки;
- нощно изпотяване;
- белези;
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули;
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцете, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- прекъсване на съня (чести събуждания);
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции с шок;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (сраствane в белия дроб);
- перфорация на червата;
- хепатит;
- повторно активиране на хепатит В;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от имунната система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранни симптоми включват неразположение, температура, главоболие, обрив);
- пудуване на лицето, свързано с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално);
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви придружавани от мускулна слабост);

Някои нежелани реакции, наблюдавани с Humira може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове:

Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако Вашето дете получи някакви нежелани 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 Humira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Флаконът да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.
Другите съставки са: манитол, лимонена киселина, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, двунатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда флаконът Humira и какво съдържа опаковката

Humira 40 mg инжекционен разтвор във флакони се доставя под формата на стерилен разтвор, съдържащ 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтвор.

Флаконът Humira е стъклен флакон, съдържащ разтвор на адалимумаб. Всяка опаковка съдържа 2 кутии, всяка от тях съдържаща 1 флакон, 1 празна стерилна спринцовка, 1 игла, 1 адаптор за флакона и два тампона с алкохол.

Humira може да се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Германия

и

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811
България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111
Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28
Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0
Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023
Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811
Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600
Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201
Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

За да изслушате или да поискате екземпляр от листовката <на брайлова азбука>, <с едър шрифт> или <в аудио версия>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Листовка: информация за пациента

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също сигнална карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази сигнална карта на пациента у себе си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар илифармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вж. точка 4).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira е предназначен за лечение на възпалителните заболявания, описани по-долу:
- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF_{α}), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF_{α}, Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira за лечение на ревматоидния артрит.

Humira се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Доказано е, че Humira забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Обикновено, Humira се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Humira може да се прилага и самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания.

Humira се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години и на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira за лечение на полиартикуларния ювенилен идиопатичен артрит или артрит, свързан с ентезит.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

Humira се използва за лечение на анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде предписана Humira.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

Humira се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Доказано е, Humira забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Плакатен псориазис при възрастни и деца

Плакатният псориазис е кожно състояние, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната

система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Humira се използва за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни. Humira се използва също и за лечение на тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапии не са подействали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Humira се използва за лечение на гноен хидраденит при възрастни и юноши над 12-годишна възраст. Humira може да намали броя на възлите и абсцесите, които имате, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат предписани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписана Humira.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата.

Humira се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест ще Ви бъде предписана Humira.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на
- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца на възраст, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доводе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление.

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Humira

Не използвайте Humira

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Humira.

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- По време на лечението с Humira можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функциите на белите Ви дробове са нарушени. Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други опортюнистични инфекции и сепсис, които може, в редки случаи, да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Humira, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Humira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата сигналната карта. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони с ендемични гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.

- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит B (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV.

Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). Humira може да причини повторно активиране на HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податлив към инфекции докато прилагате Humira. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с Humira. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че прилагате Humira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване като мултиплена склероза, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Humira. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira. Моля, посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини. Препоръчва се децата да приключат, по възможност, с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар, преди започване на лечението с Humira. Ако сте приемали Humira, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарят и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Humira по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Humira, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявана от Вашия лекар. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото им да се бори с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Ако развиете треска, която не изчезва, синини или много лесно кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък). Ако прилагате Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira. Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи Humira. Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.

- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на децата трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Humira.
- Не прилагайте Humira при деца с полиартикуларен ювенилен артрит на възраст под 2 години.

Други лекарства и Humira

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Humira може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Humira не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активното вещество анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозни инфекции. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да обмислите употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако приемате Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е, да информирате лекарите и другите медицински специалисти на Вашето бебе, за употребата на Humira по време на Вашата бременност, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация (за повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

Humira повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на

зрението.

Humira съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 0,8 ml, т.е. на практика не съдържа натрий.

3. Как да използвате Humira

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар може да Ви предпише Humira с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Възрастни с ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция). Обичайната доза при възрастни с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит и при пациенти с псориатичен артрит е 40 mg адалимумаб, прилаган в еднократна доза, през седмица.

При ревматоиден артрит, приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Humira. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Humira може да се прилага и самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не приемате мататрексат по време на лечението с Humira, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло от 10 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Humira е 20 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Humira е 40 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с артрит, свързан с ентезит

Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Humira е 20 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Humira е 40 mg през седмица.

Възрастни с псориазис

Обичайната доза за възрастни пациенти с псориазис е първоначална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, една седмица след първоначалната доза. Вие трябва да продължите да инжектирате Humira толкова

продължително, колкото Ви е казал лекарят. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с плакатен псориазис

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Humira е начална доза от 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Humira е начална доза от 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Възрастни с гноен хидраденит

Обичайната схема на прилагане при гноен хидраденит е първоначална доза от 160 mg (като 4 инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един и същи ден). След още две седмици продължете с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Гноен хидраденит при юноши от 12 до 17 години с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Humira е първоначална доза 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно. Ако имате неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Възрастни с болест на Крон

Обичайният дозов режим за болестта на Крон е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) първоначално, последвани от 40 mg всяка през седмица, две седмици по-късно. В случаите, когато се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с болест на Крон

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло под 40 kg

Обичайната схема на прилагане е 40 mg първоначално, последвано от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg след две седмици.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. В зависимост от Вашето повлияване, Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече

Обичайната схема на прилагане е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) първоначално, последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или като две инжекции по 40 mg на ден за два последователни дни), последвано от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 40 mg през седмица. В зависимост от Вашето повлияване, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Възрастни с улцерозен колит

Обичайната доза Humira за възрастни пациенти с улцерозен колит е 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни) в Седмица 0 и 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) в Седмица 2, след което - 40 mg през седмица. В зависимост от Вашето повлияване, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Възрастни с неинфекциозен увеит

Обичайната доза за възрастни с неинфекциозен увеит е първоначална доза 80 mg (като две ижекции в един ден), следвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Трябва да продължите да инжектирате Humira толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

При неинфекциозен увеит, приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Humira. Humira може да се дава и самостоятелно.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло под 30 kg

Обичайната доза Humira е 20 mg през седмицата с метотрексат.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 40 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Обичайната доза Humira е 40 mg през седмица с метотрексат.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 80 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Начин на прилагане и път на въвеждане

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

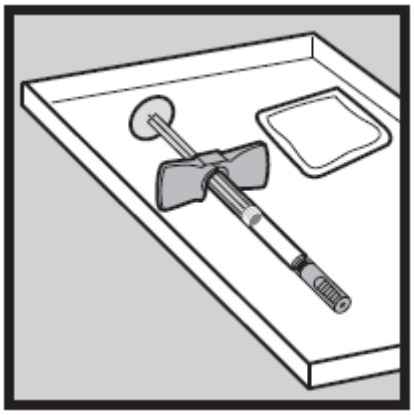
Указание за приготвяне и прилагане на инжекцията Humira

Следващите указания ще Ви обяснят как трябва да инжектирате Humira. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар или негов помощник за техниката на самоинжектиране. Не се опитвайте сами да се инжектирате преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията. След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

Инжекционният разтвор не трябва да се смесва в същата спринцовка или флакон с друг лекарствен продукт.

1) Подготовка

- Измийте старателно ръцете си.
- Поставете следните предмети върху чиста повърхност:
    - o една предварително напълнена спринцовка Humira
    - o един тампон с алкохол



- Проверете срока на годност върху спринцовката. Не употребявайте продукта след изтичане на обозначените месец и година.

2) Избиране и подготвяне на мястото за инжектиране

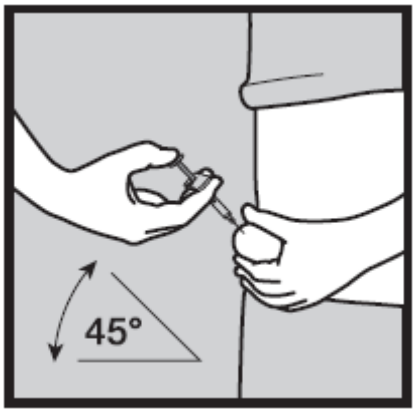
- Изберете място на бедрото или корема.

- Всяка следваща инжекция трябва да се постави най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране.
    - o Не инжектирайте на места, където кожата е зачервена, посиняла или твърда. Това може да означава, че мястото е инфектирано.
    - o Почистете мястото на инжектиране с приложения тампон с алкохол, посредством върteливо движение.
    - o Не докосвайте повече мястото преди инжектиране.

3) Инжектиране на Humira

- НЕ разклащайте спринцовката.

- Отстранете капачка на спринцовката като внимавате да не докосвате иглата или да я опирате в други повърхности.
- Захванете с едната ръка почистената част от кожата и здраво я задръжте.



- С другата ръка ориентирайте спринцовката под ъгъл 45° спрямо кожата, с градуираната страна нагоре.
- С бързо и рязко движение забодете иглата до основата й в кожата.
- Отпуснете захванатата с първата ръка кожна гънка.
- Натиснете буталото, за да инжектирате разтвора – може да изминат от 2 до 5 секунди докато спринцовката се изпразни.
- Когато спринцовката се изпразни, изтеглете иглата от кожата, като внимавате да я извадите под същия ъгъл.
- Притиснете с палец или парче марля за около 10 секунди мястото на инжектиране. Може да потече малко кръв. Не разтривайте мястото на инжектиране. По желание можете да поставите лепенка.

4) Изхвърляне на материалите

- Спринцовката Humira не трябва да се използва **НИКОГА** повече. **НИКОГА не** поставяйте отново капачката върху иглата.
- След инжектирането на Humira, изхвърлете незабавно използваната спринцовка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Съхранявайте този контейнер на място, недостъпно за деца.

Указание за приготвяне и прилагане на инжекцията Humira:

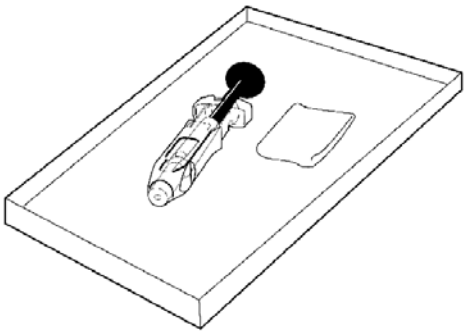
Следващите указания ще Ви обяснят как трябва да инжектирате Humira. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар или негов помощник за техниката на самоинжектиране. Не се опитвайте сами да си поставяте инжекцията преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията. След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

Инжекционният разтвор не трябва да се смесва в същата спринцовка или флакон с друг лекарствен продукт.

1) Подготовка

Измийте старателно ръцете си
Поставете следните неща върху чиста повърхност:

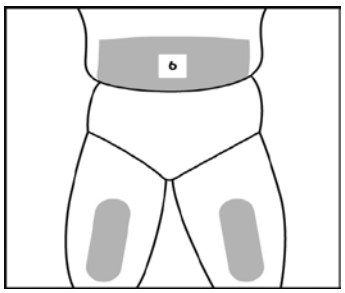
- една предварително напълнена спринцовка Humira
- един тампон с алкохол



Проверете срока на годност върху спринцовката. Не използвайте продукта след изтичане на обозначените месец и година.

2) Избиране и подготвяне на мястото на инжектиране

Изберете място на бедрото или корема.



Всяка следваща инжекция трябва да се постави най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране.

- Не инжектирайте на места, където кожата е зачервена, посиняла или втвърдена. Това може да означава, че мястото е инфектирано.
- Почистете мястото на инжектиране с приложения тампон с алкохол, посредством въртеливо движение.
- Не докосвайте повече мястото преди инжектиране.

3) Инжектиране на Humira

- НЕ разклащайте спринцовката.
- Отстранете капачка на спринцовката като внимавате да не докосвате иглата или да я опирате в други повърхности.
- Захванете с едната ръка почистената част от кожата и здраво я задръжте.

- С другата ръка ориентирайте спринцовката под ъгъл 45° спрямо кожата, с градуираната страна нагоре.
- С бързо и рязко движение забодете иглата до основата ѝ в кожата.
- Отпуснете захванатата с първата ръка кожна гънка.
- Натиснете буталото, за да инжектирате разтвора – може да изминат от 2 до 5 секунди докато спринцовката се изпразни.
- Когато спринцовката се изпразни изтеглете иглата от кожата, като внимавате да я извадите под същия ъгъл.
- Докато държите спринцовката с едната ръка, с другата плъзнете външния предпазител върху иглата докато се заключи на място.
- Притиснете с палец или парче марля за около 10 секунди мястото на инжектиране. Може да потече малко кръв. Не разтривайте мястото на инжектиране. По желание можете да поставите лепенка.

4) Изхвърляне на материалите

- Спринцовката Humira НИКОГА не трябва да се използва повторно. НИКОГА не поставяйте обратно капачката върху иглата.
- След инжектирането на Humira, изхвърлете незабавно използваната спринцовка в специален контейнер според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Съхранявайте този контейнер на място, недостъпно за деца.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

Ако по невнимание сте инжектирали Humira по-често, отколкото Ви е предписано от Вашия лекар или фармацевт, свържете се с Вашия лекар или фармацевт и да го/я информирате, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното:
- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката;

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:
- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране;
- чувство на слабост или умора;
- кашлица;
- мравучкане;
- схованост;
- двойно виждане;
- слабост в ръцете или краката;
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана;
- признаци и симптоми подозрителни за кръвни нарушения като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Humira.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- мускулно-скелетна болка.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;

- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- трудно заспиване;
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост;
- мигрена;
- притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго/световъртеж;
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене);
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (кръвонасядане);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток;
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания);
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак;
- рак засягащ лимфната система;
- меланома;
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);

- тремор;
- невропатия;
- удар;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артеря, възпаление и сусирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб);
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето;
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- мастно израждане на чернодробните клетки;
- нощно изпотяване;
- белези;
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули;
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- прекъсване на съня (чести събуждания);
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (сраствне в белия дроб);
- перфорация на червата;
- повторно активиране на хепатит В;
- хепатит;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранни съмптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив);
- пудуване на лицето, свързано с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално);
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);

- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви придружавани от мускулна слабост);

Някои нежелани прояви, наблюдавани с Humira може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове:
Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва 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 Humira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Предварително напълнената спринцовка да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Humira може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период от 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 14 дни или да се изхвърли**, дори и да се върща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата, в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.
Другите съставки са: манитол, лимонена киселина, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, двунатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза от 0,8 ml, т.е. на практика не съдържа натрий и консерванти.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Humira и какво съдържа опаковката

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтворител.

Предварително напълнената спринцовка Humira е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб. Всяка опаковка съдържа 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки за употреба от пациенти със съответно 1, 2, 4 или 6 тампона с алкохол.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

Humira може да се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Германия

и

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: http://www.ema.europa.eu.

За да изслушате или да поискате екземпляр от листовката <на брайлова азбука>, <с едър шрифт> или <в аудио версия>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Листовка: информация за пациента

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също сигнална карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази сигнална карта на пациента у себе си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар илифармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вж. точка 4).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira е предназначен за лечение на:
- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF_{α}), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF_{α}, Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

<u>Ревматоиден артрит</u>

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira за лечение на ревматоидния артрит.

Humira се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Доказано е, че Humira забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Обикновено, Humira се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Humira може да се прилага и самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания.

Humira се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години и на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira за лечение на полиартикуларния ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

Humira се използва за лечение на анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде предписана Humira.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

Humira се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Доказано е, Humira забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Плакатен псориазис при възрастни и деца

Плакатният псориазис е кожно състояние, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Humira се използва за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни. Humira се използва също и за лечение на тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапиите не са подействали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит при възрастни и юноши

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата,като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Humira се използва за лечение на гноен хидраденит при възрастни и юноши над 12-годишна възраст. Humira може да намали броя на Вашите възли и абсцеси и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат предписани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписана Humira.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата.

Humira се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни. Ако Вие имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест ще Ви бъде предписана Humira.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на

- Възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото Деца, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление , засягащо предната част на окото
-
- Това възпаление може да доводе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление.

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Humira

Не използвайте Humira

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Humira.

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- По време на лечението с Humira можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функциите на белите Ви дробове са нарушени. Тези инфекции може да бъдат сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други опортюнистични инфекции и сепсис, които може, в редки случаи, да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Humira, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Humira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата сигналната карта. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирате Вашия лекар.

- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони с ендемични гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.

- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

- Посъветвайте се с Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит B (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV. Вашият лекар трябва да Ви изследва за за вируса на хепатит B (HBV) . Humira може да причини повторно активиране на HBV при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податлив към инфекции докато прилагате Humira. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за

признаци на инфекция, докато сте на лечение с Humira. Важно е да информирайте Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че прилагате Humira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване като мултиплена склероза, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Humira. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira. Моля, посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини при детето Ви. Препоръчва се децата да приключат, по възможност, с всички имунизации, съгласно настоящия имунизационен календар, преди започване на лечението с Humira. Ако сте приемали Humira, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарят и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Humira по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Humira, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото им да се бори с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Ако развиете треска, която не изчезва, синини или много лесно кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък). Ако прилагате Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira. Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи Humira. Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.

- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Humira.
- Не прилагайте Humira при деца с полиартикуларен ювенилен артрит на възраст под 2 години.

Други лекарства и Humira

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Humira може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Humira не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозни инфекции. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако приемате Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е, да информирате лекарите и другите медицински специалисти на Вашето бебе, за употребата на Humira по време на Вашата бременност, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация. (За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“).

Шофиране и работа с машини

Humira повлиява пренебрежимо способността за шофиранекаране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

<u>Humira съдържа натрий</u>

Този медицински продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,8 ml доза, т.е. на практика не съдържа натрий.

3. Как да използвате Humira

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар може да Ви предпише Humira с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Възрастни с ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция). Обичайната доза при възрастни с ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без ренгенографски данни за анкилозиращ спондилит и при пациенти с псориатичен артрит е 40 mg адалимумаб, прилаган в еднократна доза през седмица.

При ревматоиден артрит, приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Humira. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Humira може да се прилага и самостоятелно.

Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Humira, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло от 10 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Humira е 20 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Humira е 40 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни с артрит, свързан с ентезит

Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Humira е 20 mg през седмица.

Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Humira е 40 mg през седмица.

Възрастни с псориазис

Обичайната доза за възрастни пациенти с псориазис е първоначална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg на ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Вие трябва да инжектирате Humira толкова продължително, колкото Ви е казал лекарят. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с плакатен псориазис

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg

Препоръчителната доза Humira е начална доза от 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече

Препоръчителната доза Humira е начална доза от 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.

Възрастни с гноен хидраденит

Обичайният дозов режим за гноен хидраденит е първоначална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден). След още две седмици продължете с доза от 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар. Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.

Гноен хидраденит при юноши над 12 години до 17 години с тегло над 30 kg

Препоръчителната доза Humira е първоначална доза 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно. Ако имате неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Възрастни с болест на Крон

Обичайният дозов режим за болестта на Крон е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) първоначално, последвани от 40 mg всяка през седмица, две седмици по-късно. В случаите, когато се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза от 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши с болест на Крон

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло под 40 kg

Обичайната схема на прилагане е 40 mg първоначално, последвано от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg след две седмици.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече

Обичайната схема на прилагане е 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) първоначално, последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на детето Ви може да предпише начална доза от 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg на ден за два последователни дни), последвано от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно.

След това обичайната доза е 40 mg през седмица. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Възрастни с улцерозен колит

Обичайната доза Humira за възрастни пациенти с улцерозен колит е 160 mg (като четири инжекции по 40 mg в един ден или две инцекции по 40 mg на ден за два последователни дни) в Седмица 0 и 80 mg (като две инжекции по 40 mg в един ден) в Седмица 2, след което - 40 mg през седмица. В зависимост от Вашето повлияване, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Възрастни с неинфекциозен увеит

Обичайната доза за възрастни с неинфекциозен увеит е първоначална доза от 80 mg (като две ижекции в един ден), следвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Трябва да продължите да инжектирате Humira толкова дълго, колкото Ви е казал Вашия лекар.

При неинфекциозен увеит приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Humira. Humira може да се дава и самостоятелно.

Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло под 30 kg

Обичайната доза Humira е 20 mg през седмицата с метотрексат.

Вашият лекар може също да предпише начална доза 40 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече

Обичайната доза Humira е 40 mg през седмица с метотрексат.

Лекарят на Вашето дете може също да предпише начална доза 80 mg, която може да се приложи една седмица преди началото на обичайната доза.

Начин на прилагане и път на въвеждане

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

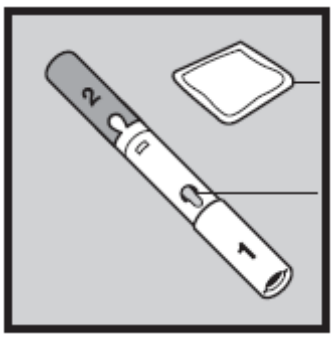
Самоинжектиране на Humira

Следващите указания ще Ви обяснят как трябва да си поставите инжекция Humira, използвайки предварително напълнената писалка. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка. Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар или негов помощник за техниката на самоинжектиране. Не се опитвайте сами да си поставяте инжекцията преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията. След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

Какво трябва да направя преди да си инжектирам Humira?

1. Измийте старателно ръцете си.
2. Извадете една доза предварително напълнена писалка Humira от хладилника.
3. Не разклащайте или изпускайте предварително напълнената писалка Humira.

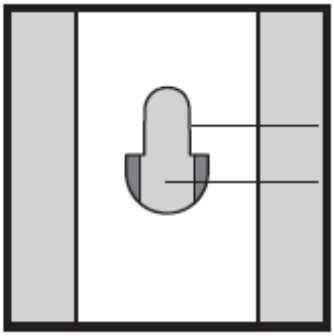
4. Поставете следните неща върху чиста повърхност.
   - една предварително напълнена писалка Humira
   - един тампон с алкохол



тампон

прозорче

5. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената писалка (Годен до:). Не използвайте продукта, ако датата е преминала посочения месец и година.
6. Хванете предварително напълнената писалка със сивата капачка нагоре (обозначена с "1"). Проверете външния вид на разтвора Humira през прозорчето на предварително напълнената писалка. Трябва да е прозрачен и безцветен. Не трябва да го използвате, ако забележите помътняване или оцветяване, или съдържание на парцалеста утайка или частици. Не използвайте предварително напълнената писалка, ако е била замразявана или излагана на директна слънчева светлина.Махнете двете капачки, сивата и виолетовата, **непосредствено** преди инжектиране.



Прозорче

Прозрачен разтвор в спринцовката

Къде да си поставя инжекцията?

1. Изберере място на горната част на бедрото или корема (с изключение на местата около пъпа).

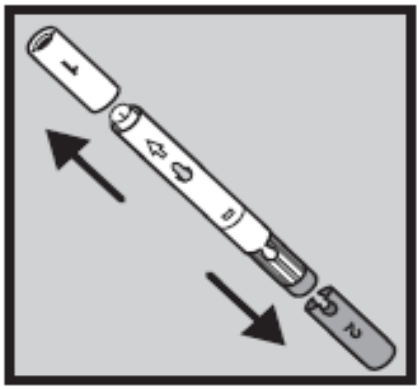
2. Сменяйте мястото на инжектиране всеки път, за да не се възпалява. Всяка следваща инжекция трябва да се поставя най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране.

3. Не инжектирайте на място, където кожата е зачервена, посиняла или твърда. Това може да означава, че мястото е инфектирано.

Как да си поставя инжекцията?

1. Почистете с въртеливи движения кожата си с помощна на алкохолния тампон. Не докосвайте повторно мястото преди инжектиране.

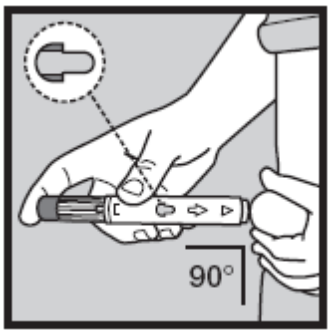
2. Единствено махнете двете капачки, сивата и виолетовата, **непосредствено** преди инжектиране. Дръжте сивото тяло на предварително напълнената писалка с една ръка. Поставете ръката на средата на писалката, така че нито сивата капачка (1), нито виолетовата капачка (2) да са покрити. Дръжте предварително напълнената писалка със сивата капачка (1) насочена нагоре. С другата си ръка, изтеглете сивата капачка (1), проверете дали малкият черен предпазител на иглата е свален заедно с капачката и отстранете капачката. Появяването на няколко малки капки от иглата не представлява проблем. Сега белият калъф на иглата става видим. Не се опитвайте да докоснете подаващият се връх на иглата. **НЕ ПОСТАВЯЙТЕ ОБРАТНО ПРЕДПАЗИТЕЛЯ НА ИГЛАТА**, тъй като може да повредите иглата.

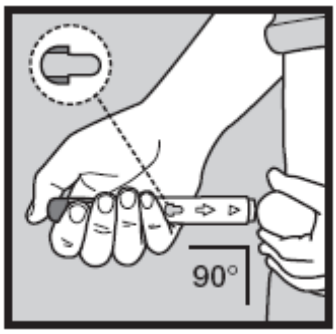


3. Издърпайте предпазната виолетова капачка (обозначена с “2”), за да откриете виолетовия бутон за активиране в горната част. Предварително напълнената писалка сега е готова за употреба. Не натискайте виолетовия бутон за активиране преди правилно позициониране, тъй като това ще предизвика освобождаване на лекарството. **НЕ ПОСТАВЯЙТЕ ОБРАТНО КАПАЧКАТА, тъй като това може да освободи нужното количество.**

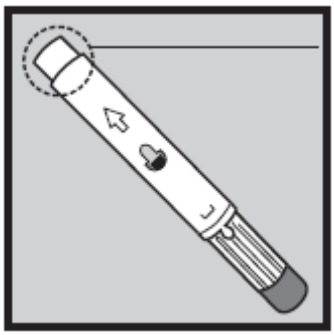
Поставяне на инжекцията

1. Със свободната си ръка внимателно захванете достатъчна част от почистената кожа от мястото за инжектиране и я задръжте здраво (вижте по-долу).
2. Ориентирайте белия край на предварително напълнената писалка под прав ъгъл (90 градуса) спрямо кожата, така че да виждате прозореца. Наличието на едно или повече мехурчета в прозореца е нормално.
3. Държейки резервоара на предварително напълнената писалка, натиснете бавно към мястото за инжектиране (задържайки без да мърдате).
4. Когато сте готови да поставите инжекцията, натиснете с показалеца или палеца виолетовия бутон в горния край (вижте по-долу). След това ще чуете силно “щрак” при освобождаване на иглата и леко убождане при навлизането на иглата.
5. Продължавайте да притискате и задръжте предварително напълнената писалка с постоянен натиск към мястото на инжектиране **за около 10 секунди, за да осигурите цялостна инжекция.** Не местете предварително напълнената писалка по време на инжектирането.

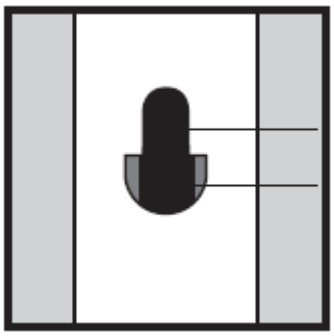




6. Ще забележите движение на жълт индикатор в прозорчето по време на инжекцията. Инжекцията е поставена, когато жълтият индикатор престане да се движи. Жълтият индикатор е част от буталото на предварително напълнената писалка. Ако жълтият индикатор не се появи в прозорчето, тогава може би не цялото лекарство се е инжектирало напълно.
7. Изтеглете предварително напълнената писалка вертикално от мястото на инжектиране. Белият калъф на иглата ще слезе надолу върху иглата и ще се заключи над върха на иглата. Не докосвайте иглата. Белият калъф на иглата е за да Ви предпази от докосване на иглата.



Бял калъф на иглата



Прозорче
Видим жълт индикатор

8. Може да забележите петно от кръв на мястото на инжектиране. Може да притиснете мястото на инжектиране с парче памук или марля за около 10 секунди. Не разтривайте мястото на инжектиране. По желание можете да поставите лепенка.

Изхвърляне на материалите

- Използвайте всяка предварително напълнена писалка за едно инжектиране. Не поставяйте обратно нито една от капачките на предварително напълнената писалка.
- След инжектиране на Humira, изхвърлете незабавно използваната предварително напълнена писалка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Съхранявайте този контейнер на място, недостъпно за деца.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

Ако по невнимание сте инжектирали Humira по-често, отколкото Ви е предписано от Вашия лекар или фармацевт, свържете се с Вашия лекар или фармацевт и да го/я информирате, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното:
- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката;

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:
- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране;
- чувство на слабост или умора;
- кашлица;
- мравучкане;
- скованост;
- двойно виждане;
- слабост в ръцете или краката;
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана.
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Humira.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- мускулно-скелетна болка.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);

- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на възпроизводителната система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- трудно заспиване;
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост;
- мигрена;
- притискане на нервните окончания (гръбна болка и болка в краката);
- ишиас (включително болка в долната част на гърба и болка в краката);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго/световъртеж;
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене);
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (кръвонасядане);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток;
- висока температура;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания);
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на ставите;
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак;
- рак засягащ лимфната система;
- меланома;
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- тремор;
- невропатия;
- удар
- възпаление на клепачите и оток на очите;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и сусирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на ертерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето;
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- мастно израждане на чернодробните клетки;
- нощно изпотяване;
- белези;
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули;
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания);
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (сраствне в белия дроб);
- перфорация на черво;
- хепатит;
- повторно активиране на хепатит В;

- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове);
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранни симптоми неразположение, температура, главоболие и обрив);
- оток на лицето свързан с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално);

- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);

- Чернодробна недостатъчност;

- Влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви придружавани от мускулна слабост);

Някои нежелани прояви, наблюдавани по време на клиничните проучвания не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва 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 Humira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Предварително напълнената писалка да се съхранява в картонената кутия с цел да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Humira може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период от 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката трябва да се използва в рамките на **14 дни или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата, в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.
Другите съставки са: манитол, лимонена киселина, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, двунатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената писалка Humira и какво съдържа опаковката

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтвор.

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтворител.

Предварително напълнената писалка Humira е сиво-виолетова писалка за еднократна употреба, съдържаща стъклена спринцовка с Humira. Има две капачки – едната е сива и обозначена с “1”, а другата виолетова и обозначена с “2”. Има прозорче от всяка страна на писалката, през което може да видите разтвора на Humira в спринцовката.

Предварително напълнената писалка Humira се предлага в опаковки, съдържащи 1, 2, 4 и 6 предварително напълнени писалки. Опаковката с 1 предварително напълнена писалка се предлага с 2 тампона с алкохол (1 резервен). В опаковките с 2, 4 и 6 предварително напълнени писалки за всяка писалка има по 1 тампон с алкохол.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

Humira може да се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Германия

и

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 43

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555
España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 38409 10
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00
Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0
Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

За да изслушате или да поискате екземпляр от листовката <на брайлова азбука>, <с едър шрифт> или <в аудио версия>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Листовка: информация за пациента

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **сигнална карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да използвате Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази **сигнална карта на пациента** у себе си.
- Ако имате някакви въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инжектиране на Humira

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira се използва за лечение на
- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Плакатен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF_{α}), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF_{α}, Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Humira се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Humira може да забави структурните увреждания на ставите, причинени от възпалителното заболяване и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.

Humira се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при пациенти на възраст над 6 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

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.

Humira се използва за лечение на тежък анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено е свързано с псориазис.

Humira се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Humira може да забави структурните увреждания на ставите, причинени от заболяването и може да им помогне да се движат по-свободно. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се

повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще ви бъде назначен Humira.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно състояние, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Humira се използва за лечение на
- умерен до тежък 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 фототерапии не са подействали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (цирей), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Humira 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.

Humira може да намали броя на възлите и абсцесите, предизвикани от заболяването, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат предписани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при възрастни и
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на улцерозен колит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца с хроничен неинфекциозен увеит на възраст над 2 години, с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira

Не използвайте Humira:

- Ако сте алергични към адалимумаб или към 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 информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

- Ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте "Предупреждения и предпазни мерки").

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Humira.

Алергични реакции

- Ако получите алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна инфекция в едната част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- По време на лечението с Humira можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
    - туберкулоза
    - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
    - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

  В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете употребата на Humira за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.

- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.

- Ако сте на възраст над 65 години, при Вас вероятността да развиете инфекции по време на приема на Humira е по-голяма. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Humira. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Humira.

    - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Humira, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Humira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата **сигнална карта на пациента.**
    - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
    - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV.
    - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). При хора, носители на този вирус, Humira може да доведе до повторно активиране на вируса.
    - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургическо лечение или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че прилагате Humira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Humira. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira.

    - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
    - Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани имунизации, преди започване на лечението с Humira.
    - Ако сте приемали Humira, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Humira, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарят и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Humira по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Humira, сърдечният Ви статус трябва да се проследява внимателно от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не изчезва, получите леки синини или много лесно кървите или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери.

    - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък).
    - Ако прилагате Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
    - Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira.
    - Случаи на немеланомни форми на кожен рак са наблюдавани при пациенти, прилагащи Humira.
    - Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.

- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична

обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Humira.

Други лекарства и Humira

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не трябва да приемате Humira едновременно с лекарства, които съдържат следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:
- анакинра
- абатацепт.

Humira може да се прилага заедно с:
- метотрексат
- определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е, да информирате лекарите и другите медицински специалисти на Вашето бебе, за използването на Humira 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

Humira може да повлияе в незначителна степен способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

3. Как да използвате Humira

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 Humira за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Humira с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	**В каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Humira. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Humira може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Humira, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg Humira всяка седмица или 80 mg през седмица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	**В каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло от 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	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg през седмица, започвайки 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 на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече	Първа доза 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg	Първа доза 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши на възраст от 12 до 17 години, с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**

Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Humira. Humira може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит от 2-годишна възраст с тегло под 30 кг	20 mg през седмицата	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 Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит от 2-годишна възраст с тегло най-малко 30 кг	40 mg през седмицата	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на прилагане и път на въвеждане

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции относно това как да инжектирате Humira са дадени в точка 7 „Инжектиране на Humira“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

Ако по невнимание сте инжектирали Humira по-често, отколкото Ви е предписано от Вашия лекар или фармацевт, свържете се с Вашия лекар или фармацевт и го/я информирайте, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Humira.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастрентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата

- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоностните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- треска
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- затруднено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак засягащ лимфната система
- меланома
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли

(най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- удар
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артеря, възпаление и сърцирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (като възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (сраствне в белия дроб)
- перфорация на червата (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранни съмптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето (подуване на лицето), свързано с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви придружавани от мускулна слабост)

Някои нежелани реакции, наблюдавани с Humira може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва 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 Humira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Предварително напълнената спринцовка да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:
Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Humira може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период до 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 14 дни или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.
Другите съставки са: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Humira и какво съдържа опаковката

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,4 ml разтворител.

Предварително напълнената спринцовка Humira е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб. Всяка опаковка съдържа 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки за употреба от пациенти със съответно 1, 2, 4 или 6 тампона с алкохол.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

Humira може да се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811
България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111
Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28
Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0
Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011
Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555
España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00
Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023
Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811
Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600
Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201
Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00
Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0
Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: http://www.ema.europa.eu.

За да изслушате или да поискате екземпляр от листовката <на брайлова азбука>, <с едър шрифт> или <в аудио версия>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

7. Инжектиране на Humira

- Следващите указания обясняват как трябва да си поставите инжекция Humira, използвайки предварително напълнената спринцовка. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.

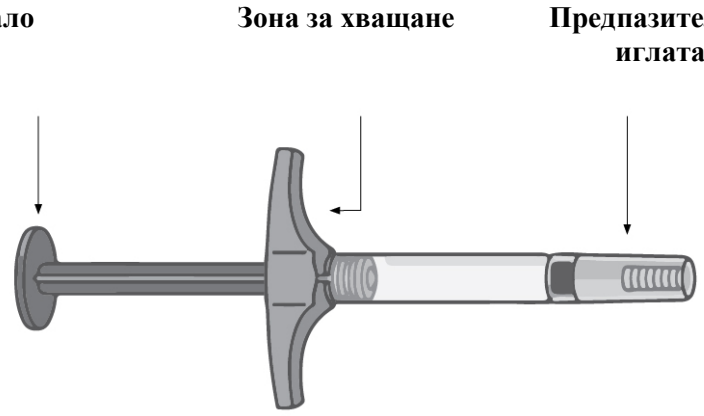
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на самоинжектиране.

- Не се опитвайте сами да си поставяте инжекцията преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията.

- След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

- Използвайте всяка предварително напълнена спринцовка само за една инжекция.

Humira предварително напълнена спринцовка



Не използвайте предварително напълнената спринцовка и се обадете на Вашия лекар или фармацевт, ако

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици
- срокът на годност (Годен до:) е изтекъл
- течността е била замразявана или излагана на пряка слънчева светлина
- предварително напълнената спринцовка е била изпускана или смачкана

Не сваляйте предпазителя на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

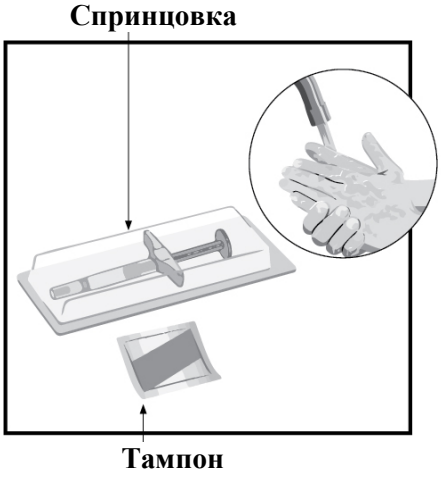
СТЪПКА 1

Извадете Humira от хладилника.

Оставете Humira на стайна температура в продължение на **15 до 30 минути** преди инжектиране.

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Humira достигне стайна температура
- **Не** затопляйте Humira по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода

СТЪПКА 2



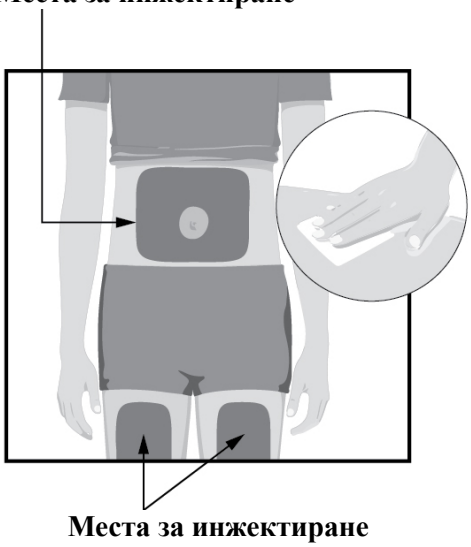
Проверете срока на годност (Годен до:). **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

Поставете върху чиста и гладка повърхност:

- 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба и
- 1 тампон, напоен със спирт

Измийте и подсушете ръцете си.

СТЪПКА 3



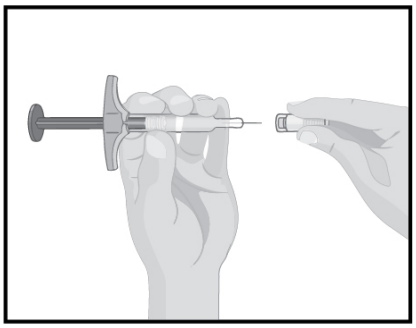
Изберете място за инжектиране:

- На предната част на бедрата или
- На корема, най-малко на 5 см от пъпа
- Най-малко на 3 см от последното място на инжектиране

Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона със спирт.

- **Не** инжектирайте през дрехите
- **Не** инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориатични плаки

СТЪПКА 4



Хванете предварително напълнената спринцовка с едната ръка.

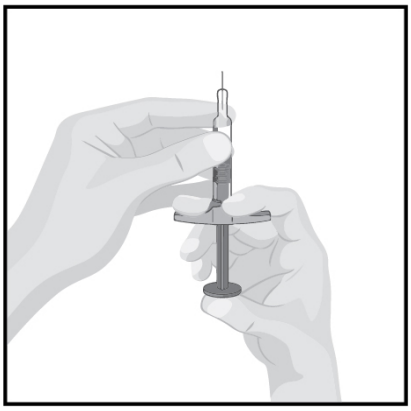
Проверете течността в предварително напълнената спринцовка.

- Уверете се, че течността е бистра и безцветна
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е мътна или съдържа частички
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпускана или смачкана.

С другата ръка бавно свалете предпазителя на иглата. Изхвърлете предпазителя на иглата. Не поставяйте отново.

- **Не** докосвайте иглата с пръсти и не позволявайте иглата да се докосне до нищо

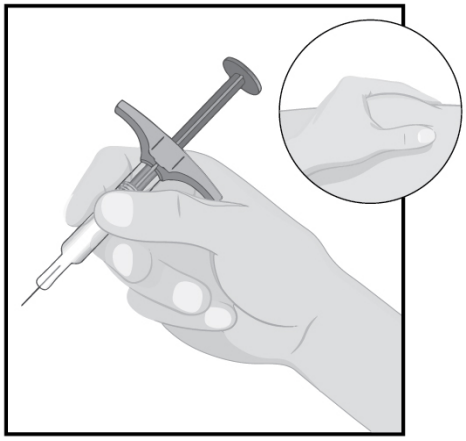
СТЪПКА 5



Дръжте предварително напълнената спринцовка с иглата нагоре.

- С едната ръка дръжте предварително напълнената спринцовка на нивото на очите, така че да виждате въздуха в спринцовката.
- Бавно натиснете буталото за да изкарате въздуха от иглата.
- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

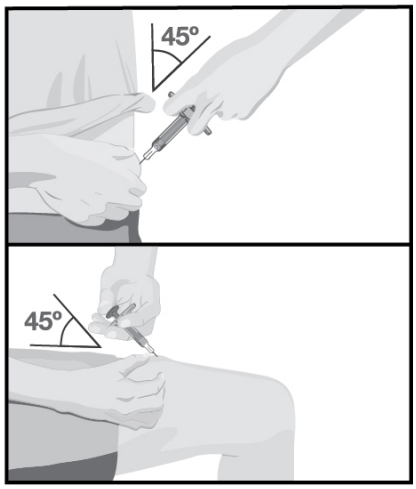
СТЪПКА 6



Дръжте тялото на спринцовката в едната ръка между палеца и показалеца, както се държи молив.

Стиснете кожата на мястото на инжектиране, за да повдигнете участъка, и я задръжте здраво.

СТЪПКА 7

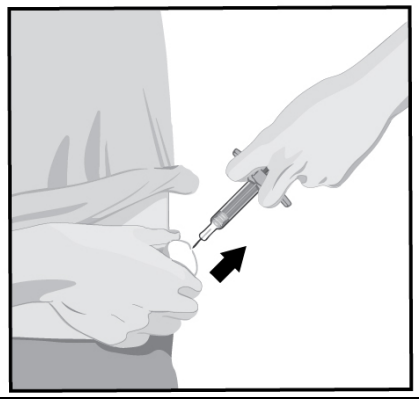


Вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл от около 45˚ с едно бързо, рязко движение.

• След като иглата е вътре, отпуснете кожата, която държите

Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и предварително напълнена спринцовка е празна.

СТЪПКА 8



Когато инжектирането е приключило, бавно изтеглете иглата от кожата, държейки предварително напълнената спринцовка под същият ъгъл.

След като инжектирането е приключило поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално

СТЪПКА 9

Изхвърлете използваната предварително напълнена пспринцовка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. **Никога** не използвайте иглата повторно.

- **Не** рециклирайте и не изхвърляйте предварително напълнената спринцовка в битовите отпадъци

- **Винаги** дръжте предварително напълнената спринцовка и специалния контейнер за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Предпазителят на иглата, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, блистерът и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Листовка: информация за пациента

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **сигнална карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да използвате Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази **сигнална карта на пациента** у себе си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инжектиране на Humira

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira се използва за лечение на
- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Плакатен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNFα), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNFα, Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Humira се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Humira може да забави структурните увреждания на ставите, причинени от възпалителното заболяване и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.

Humira се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при пациенти на възраст над 6 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

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.

Humira се използва за лечение на тежък анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено е свързано с псориазис.

Humira се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Humira може да забави структурните увреждания на ставите, причинени от заболяването и може да им помогне да се

движат по-свободно. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне иноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Humira се използва за лечение на
- умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни и
- тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапиите не са подействали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите участъци могат да останат и белези.

Humira 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.

Humira може да намали броя на възлите и абсцесите, предизвикани от заболяването, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при възрастни и
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписана Humira.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на улцерозен колит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца с хроничен неинфекциозен увеит на възраст над 2 години, с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Humira

Не използвайте Humira

- Ако сте алергични към адалимумаб или към 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 информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

- Ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте "Предупреждения и предпазни мерки").

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Humira.

Алергични реакции

- Ако получите алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна инфекция в едната част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- По време на лечението с Humira можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
    - туберкулоза
    - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
    - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

  В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете употребата на Humira за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.

- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.

- Ако сте на възраст над 65 години, при Вас вероятността да развиете инфекции по време на приема на Humira е по-голяма. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Humira. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Humira.

    - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Humira, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Humira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във **Вашата сигнална карта на пациента.**
    - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
    - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от развитие на HBV.
    - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). При хора, носители на този вирус, Humira може да доведе до повторно активиране на вируса.
    - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургическо лечение или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че прилагате Humira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получите или да продължите да получавате Humira. Незабавно

информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira.

    - Посъветвайте се с Вашия лекар преди да си прилагате каквито и да било ваксини.
    - Препоръчва се на децата да бъдат направени, по възможност, всички планирани имунизации, преди започване на лечението с Humira.
    - Ако сте приемали Humira, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Humira, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарят и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Humira по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, кога на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Humira, сърдечнаият Ви статус трябва да се проследява внимателно от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не изчезва, получите леки синини или много лесно кървите или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери.

    - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък).
    - Ако прилагате Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван нечест и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
    - Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira.
    - Наблюдавани са много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи Humira.
    - Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.

- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашия лекар, ако се появят симптоми като упорит обрив с неясна причина, висока температура, болки в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Humira.

Други лекарства и Humira

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не трябва да приема Humira едновременно с лекарства, които съдържат следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:
- анакинра
- абатацепт.

Humira може да се прилага заедно с:
- метотрексат
- определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекарите и другите медицински специалисти на Вашето бебе за използването на Humira 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

Humira може да повлияе в незначителна степен способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

3. Как да използвате Humira

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 Humira за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Humira с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	**В каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Humira. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Humira може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Humira, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg Humira всяка седмица или 80 mg през седмица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	**В каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло от 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	20 mg през седмица	Неприложимо

възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg		

Плакатен псориазис		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg през седмица, започвайки 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 на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече	Първа доза 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg	Първа доза 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица	Неприложимо

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши на възраст от 12 до 17 години, с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**

Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Humira. Humira може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит от 2-годишна възраст с тегло под 30 кг	20 mg през седмицата	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 Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит от 2-годишна възраст с тегло най-малко 30 кг	40 mg през седмицата	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции относно това как да инжектирате Humira са дадени в точка 7 „Инжектиране на Humira“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

Ако по невнимание сте инжектирали Humira по-често, отколкото Ви е предписано от Вашия лекар или фармацевт, свържете се с Вашия лекар или фармацевт и го/я информирайте, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Humira симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Humira:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции,
- доброкачествени тумори
- рак на кожата

- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- притискане на нервните окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- треска
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- затруднено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланома

- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- удар
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и сисирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (сраствane в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит B
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (Локализирано подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)

Някои нежелани прояви, наблюдавани с Humira може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове: Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниско ниво на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва 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 Humira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.

Предварително напълнената спринцовка да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Humira може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период от 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 14 дни или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.
Другите съставки са: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Humira с автоматичен предпазител на иглата и какво съдържа опаковката

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,4 ml разтворител.

Предварително напълнената спринцовка Humira е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб.

Всяка опаковка съдържа 1, 2 или 6 предварително напълнени спринцовки за употреба от пациенти със съответно 1, 2 или 6 тампона с алкохол.

Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

Humira се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co.
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811
България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111
Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28
Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co.
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0
Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011
Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00
Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Тел: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023
Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811
Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600
Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201
Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00
Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Тел: +371 67605000

Обединено кралство
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

За да слушате или получите копие от тази листовка на <Брайлова азбука>, <с голям шрифт> или <на аудионосител>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

7. Инжектиране на Humira

- Следващите указания обясняват как трябва да си поставите инжекция Humira, използвайки предварително напълнената спринцовка. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.

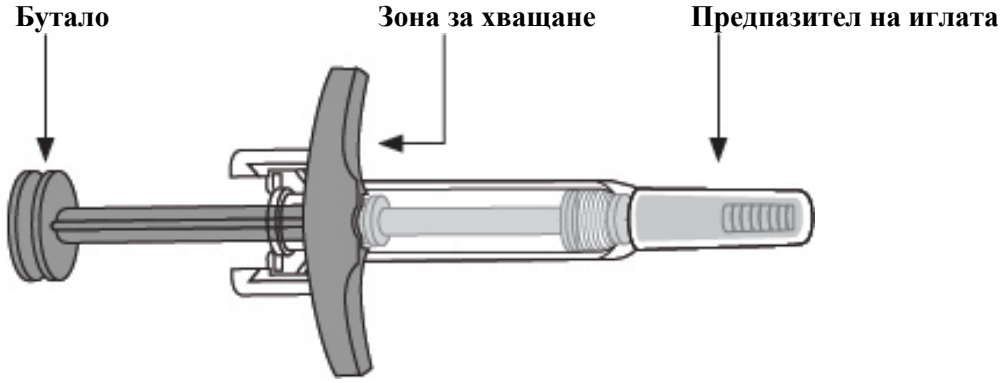
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на самоинжектиране.

- Не се опитвайте сами да се инжектирате преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията.

- След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

- Използвайте всяка предварително напълнена спринцовка само за една инжекция.

Humira предварително напълнена спринцовка



- **Не използвайте предварително напълнената спринцовка и се обадете на Вашия лекар или фармацевт, ако**

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частички
- срокът на годност (Годен до:) е изтекъл
- течността е била замразявана или излагана на пряка слънчева светлина
- предварително напълнената спринцовка е била изпускана или смачкана

Не сваляйте предпазителя на иглата до момента непосредствено преди инжектирането.
Humira трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.

СТЪПКА 1

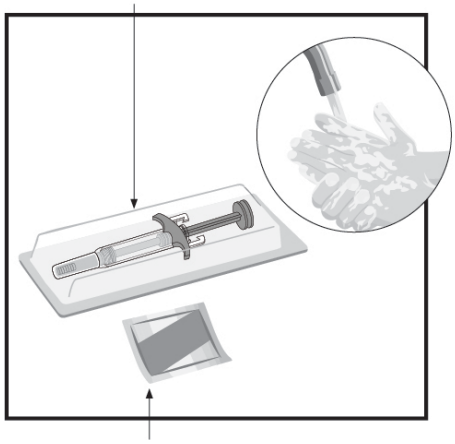
Извадете Humira от хладилника.

Оставете Humira на стайна температура в продължение на **15 до 30 минути** преди инжектиране.

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Humira достигне стайна температура
- **Не** затопляйте Humira по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода

СТЪПКА 2

Спринцовка



Тампон

Проверете срока на годност (Годен до:). **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

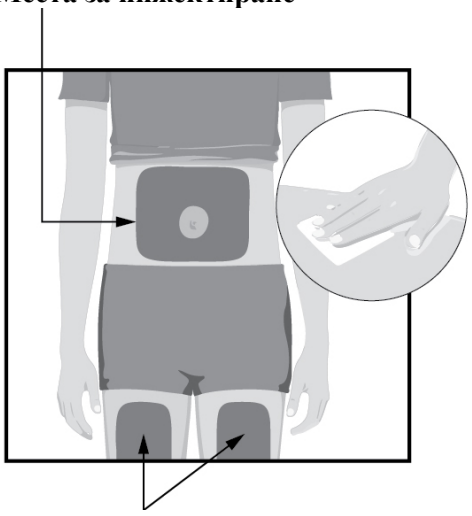
Поставете върху чиста и гладка повърхност:

- 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба и
- 1 тампон, напоен със спирт

Измийте и подсушете ръцете си.

СТЪПКА 3

Места за инжектиране



Места за инжектиране

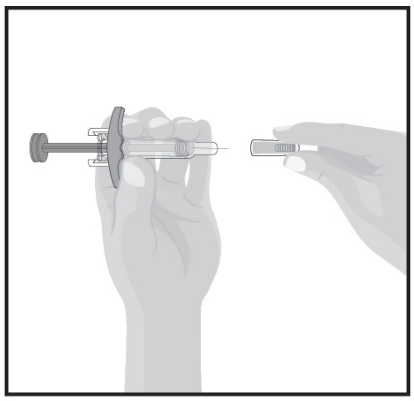
Изберете място за инжектиране:

- На предната част на бедрата или
- На корема, най-малко на 5 см от пъпа
- Най-малко на 3 см от последното място на инжектиране

Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона с алкохол.

- **Не** инжектирайте през дрехите
- **Не** инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориатични плаки

СТЪПКА 4



Хванете предварително напълнената спринцовка с едната ръка.

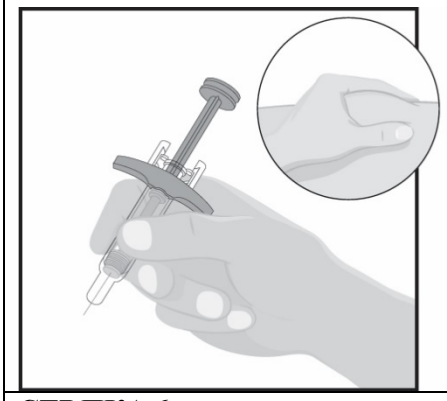
Проверете течността в предварително напълнената спринцовка.

- Уверете се, че течността е бистра и безцветна
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е мътна или съдържа частички
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпускана или смачкана.

С другата ръка бавно свалете предпазителя на иглата. Изхвърлете предпазителя на иглата. Не я поставяйте отново.

- **Не** докосвайте иглата с пръсти и не позволявайте иглата да се докосне до нищо
- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

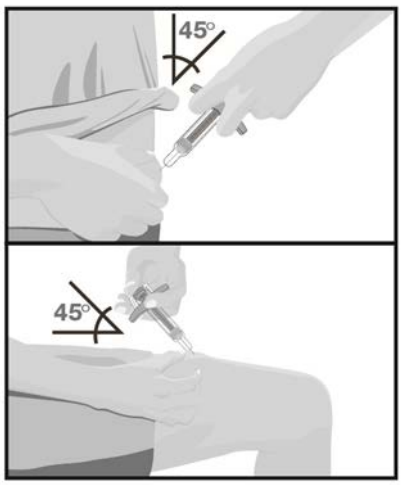
СТЪПКА 5



Дръжте тялото на спринцовката в едната ръка между палеца и показалеца, както се държи молив.

Стиснете кожата на мястото на инжектиране с другата ръка, за да повдигнете участъка, и я задръжте здраво.

СТЪПКА 6

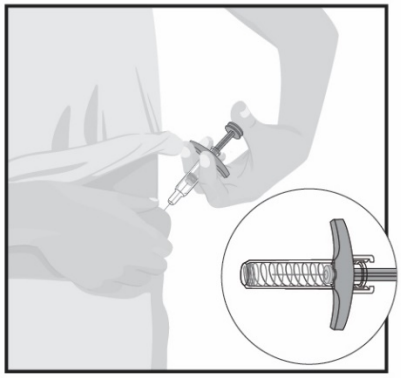


Вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл от около 45 градуса с едно бързо, рязко движение.

- След като иглата е вътре, отпуснете кожата, която държите

Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и предварително напълнена спринцовка е празна.

СТЪПКА 7



Когато инжектирането е приключило, бавно изтеглете иглата от кожата, държейки предварително напълнената спринцовка под същият ъгъл.

Бавно отстранете палеца си от буталото. Тогава автоматичният предпазител на иглата ще я покрие.

- Автоматичният предпазител на иглата не се активира, докато не бъде инжектирана цялата течност.
- Ако мислите, че не сте приложили цялата доза, говорете с Вашия лекар или фармацевт

След като инжектирането е приключило поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално

СТЪПКА 8

Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. **Никога** не използвайте иглата повторно.

- **Не** рециклирайте и не изхвърляйте предварително напълнената спринцовка в битовите отпадъци
- **Винаги** дръжте предварително напълнената спринцовка и специалния контейнер за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Предпазителят на иглата, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, блистерът и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Листовка: информация за пациента

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Активно вещество: адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **сигнална карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да използвате Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази **сигнална карта на пациента** у себе си.
- Ако имате някакви въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инжектиране на Humira

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira се използва за лечение на
- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Плакатен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF_{α}), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF_{α}, Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

Humira се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Humira може да забави структурните увреждания на ставите, причинени от възпалителното заболяване и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.

Humira се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при пациенти на възраст над 6 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

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.

Humira се използва за лечение на тежък анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписана Humira.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено е свързано с псориазис.

Humira се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Humira може да забави структурните увреждания на ставите, причинени от заболяването и може да им помогне да се

движат по-свободно. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще ви бъде предписана Humira.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно състояние, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Humira се използва за лечение на
- умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни и
- тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапиите не са подействали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Humira 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.

Humira може да намали броя на възлите и абсцесите, предизвикани от заболяването, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще ви бъде предписана Humira.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при възрастни и
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на улцерозен колит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписана Humira.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на
- Възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- Деца с хроничен неинфекциозен увеит на възраст, навършили 2 години, с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доводе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще ви бъде предписана Humira.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira

Не използвайте Humira:

- ако сте алергични към адалимумаб или към 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 информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите;

- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки").

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Humira.

Алергични реакции

- Ако получите алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна инфекция в едната част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- По време на лечението с Humira можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:

    - туберкулоза
    - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
    - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете употребата на Humira за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.

- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.

- Ако сте на възраст над 65 години, при Вас вероятността да развиете инфекции по време на приема на Humira е по-голяма. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Humira. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Humira.

    - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Humira, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Humira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата **сигнална карта на пациента.**
    - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
    - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например кашлица, която не отминава, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от развитие на HBV.
    - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). При хора, носители на този вирус, Humira може да доведе до повторно активиране на вируса.
    - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургическо лечение или дентални пшроцедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че прилагате Humira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Humira. Незабавно инфомирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira.
    - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
    - Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани имунизации, преди започване на лечението с Humira.
    - Ако сте приемали Humira, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Humira, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекаря и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Humira по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Humira, сърдечният Ви статус трябва да се проследява внимателно от Вашият лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате или сте имали сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето при детето Ви. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако детето Ви развие треска, която не изчезва, получи леки синини или много лесно кърви, или изглежда много бледо, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери.
    - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък).
    - Ако прилагате Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван нечест и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
    - Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira.
    - Наблюдавани са много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи Humira.

- Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.

- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Humira.

Други лекарства и Humira

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не трябва да приемате Humira едновременно с лекарства, които съдържат следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:
- анакинра
- абатацепт.

Humira може да се прилага заедно с:
- метотрексат
- определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства, за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекарите на Вашето бебе и другите медицински специалисти за използването на Humira 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

Humira може да повлияе в незначителна степен върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

3. Как да използвате Humira

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 Humira за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица.
Вашият лекар може да Ви предпише Humira с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	**В каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Humira. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Humira може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Humira, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg Humira всяка седмица или 80 mg през седмица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	**В каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца, юноши и възрастни над 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши на възраст над 2 с тегло от 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 над 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	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg през седмица, започвайки 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 на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече	Първа доза 40 mg, последвана от 40 mg следв една седмица. 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 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица	Неприложимо

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши от 12 до 17-годишна възраст, с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи а дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Humira. Humira може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години с тегло под 30 кг	20 mg през седмицата	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 Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години с тегло най-малко 30 кг	40 mg през седмицата	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на прилагане и път на въвеждане

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции относно това как да инжектирате Humira са дадени в точка 7 „Инжектиране на Humira“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

Ако по невнимание сте инжектирали Humira по-често, отколкото Ви е предписано от Вашия лекар или фармацевт, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт и да ги информирате, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Humira симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при физическа активност усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- схованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Humira:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата

- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- притискане на нервните окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- затруднено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланома

- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- удар
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (сраствane в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Чернодробна недостатъчност
- Влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)

Някои нежелани реакции, наблюдавани при Humira, не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва 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 Humira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Предварително напълнената писалка да се съхранява в картонената кутия с цел да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Humira може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период от 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката трябва да се използва в рамките на **14 дни или да се изхвърли**, дори и да се върща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.
Другите съставки са: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената писалка Humira и какво съдържа опаковката

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,4 ml разтвор.

Предварително напълнената писалка Humira е сиво-виолетова писалка за еднократна употреба, съдържаща стъклена спринцовка с Humira. Има две капачки – едната е сива и обозначена с „1”, а другата виолетова и обозначена с „2”. Има прозорче от всяка страна на писалката, през което може да видите разтвора на Humira в спринцовката.

Предварително напълнената писалка Humira се предлага в опаковки, съдържащи 1, 2, 4 и 6 предварително напълнени писалки. Опаковката с 1 предварително напълнена писалка се предлага с 2 тампона с алкохол (1 резервен). В опаковките с 2, 4 и 6 предварително напълнени писалки, за всяка писалка има по 1 тампон с алкохол.

Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

Humira може да се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811
България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 43

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111
Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28
Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0
Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011
Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555
España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00
Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023
Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811
Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600
Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201
Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00
Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0
Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: http://www.ema.europa.eu.

За да слушате или получите копие от тази листовка на <Брайлова азбука>, <с голям шрифт> или <на аудионосител>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

7. Инжектиране на Humira

- Следващите указания обясняват как трябва да си поставите подкожна инжекция Humira, използвайки предварително напълнената писалка. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.

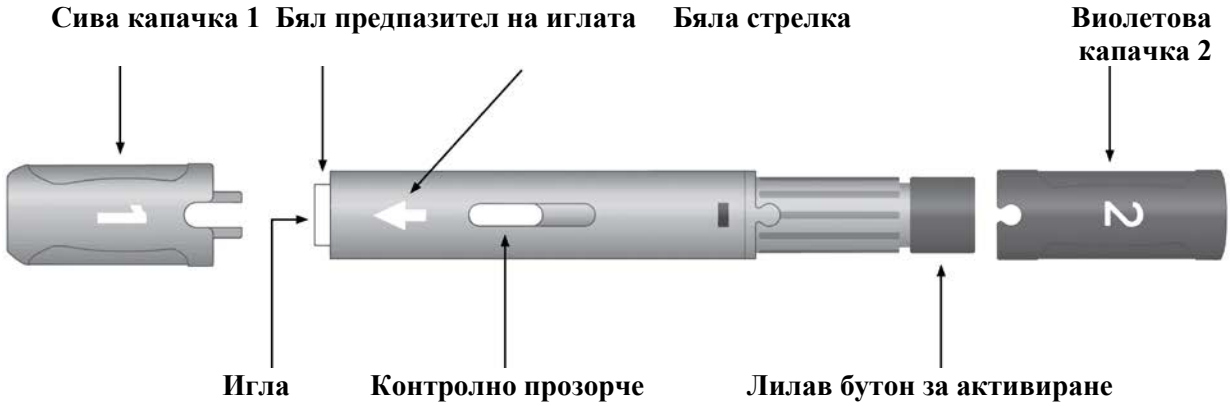
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на самоинжектиране.

- Не се опитвайте сами да си поставяте инжекцията преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията.

- След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

- Използвайте всяка предварително напълнена писалка само за една инжекция.

Humira предварително напълнена писалка



Не използвайте предварително напълнената писалка и се обадете на Вашия лекар или фармацевт, ако

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици
- срокът на годност (Годен до:) е изтекъл
- течността е била замразявана или излагана на пряка слънчева светлина
- предварително напълнената писалка е била изпускана или смачкана

Не сваляйте капачката до момента непосредствено преди инжектирането. Humira трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.

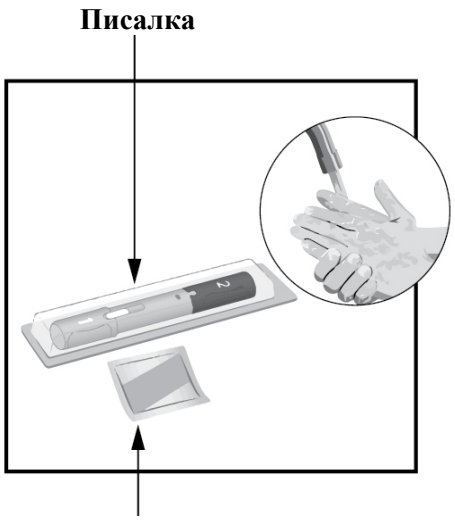
СТЪПКА 1

Извадете Humira от хладилника.

Оставете Humira на стайна температура в продължение на **15 до 30 минути** преди инжектиране.

- **Не** премахвайте сивата или виолетовата капачка, докато Humira достигне стайна температура
- **Не** затопляйте Humira по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода

СТЪПКА 2



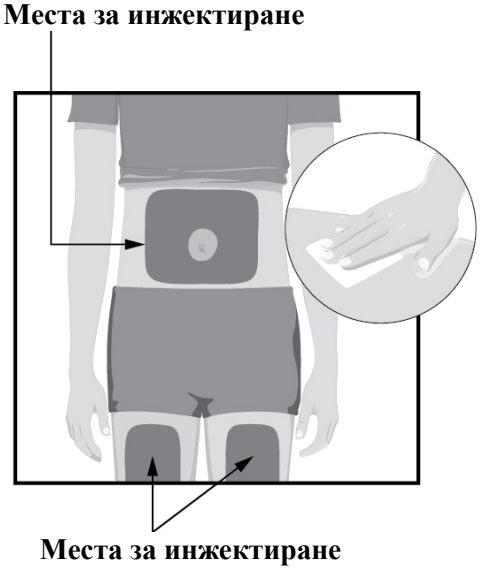
Проверете срока на годност (Годен до:). **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

Поставете върху чиста и гладка повърхност:

- 1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба и
- 1 тампон, напоен с алкохол

Измийте и подсушете ръцете си.

СТЪПКА 3



Изберете място за инжектиране:

- На предната част на бедрата или
- На корема, най-малко на 5 см от пъпа
- Най-малко на 3 см от последното място на инжектиране

Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона с алкохол.

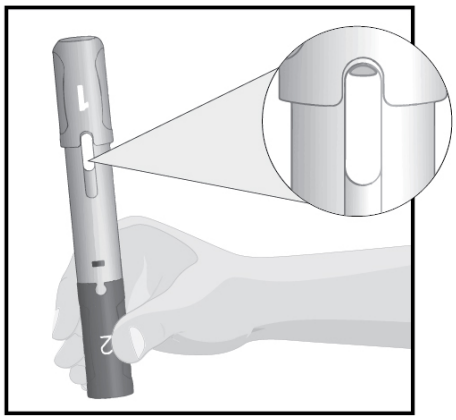
- **Не** инжектирайте през дрехите
- **Не** инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориатични плаки

СТЪПКА 4

Дръжте предварително напълнената писалка със сивата капачка 1, насочена нагоре.

Проверете контролното прозорче.

- Нормално е в прозорчето да има 1 или повече мехурчета
- Уверете се, че течността е бистра и безцветна
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е мътна или съдържа

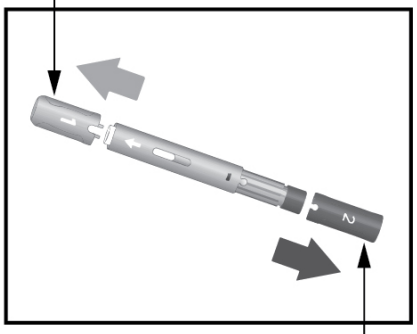


частички

- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако е била изпускана или смачкана

СТЪПКА 5

Капачка 1



Капачка 2

Изтеглете сивата капачка 1. Отстранете я. Не я поставяйте отново.

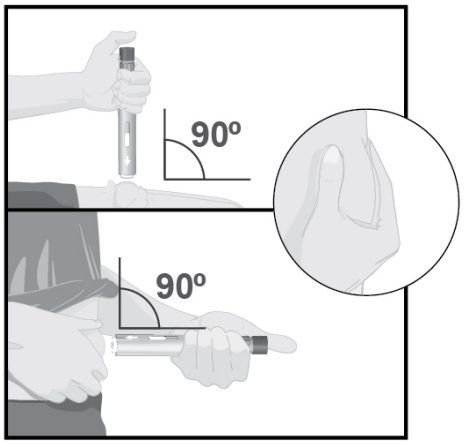
- Проверете дали малкият черен предпазител на иглата на спринцовката е отстранен заедно с капачката
- Появата на няколко капки течност от иглата е нормално

Изтеглете виолетовата капачка 2. Отстранете я. Не я поставяйте отново.

Предварително напълнената писалка сега е готова за използване.

Завъртете предварително напълнената писалка, така че бялата стрелка да сочи към мястото на инжектиране.

СТЪПКА 6



Стиснете кожата на мястото на инжектиране с другата ръка, за да повдигнете участъка, и я задръжте здраво.

Насочете бялата стрелка към мястото на инжектиране (бедрото или корема).

Поставете белия предпазител на иглата под прав ъгъл (**90**˚) спрямо мястото на инжектиране.

Дръжте предварително напълнената писалка, така че да можете да виждате контролното прозорче.

СТЪПКА 7

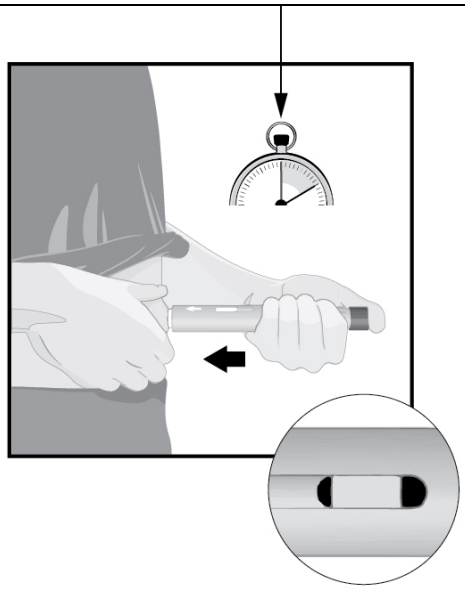
10 секунди

Натиснете и продължете да натискате предварително напълнената писалка към мястото на инжектиране**.**

Натиснете лилавия бутон за активиране и бройте бавно в продължение на **10** секунди.

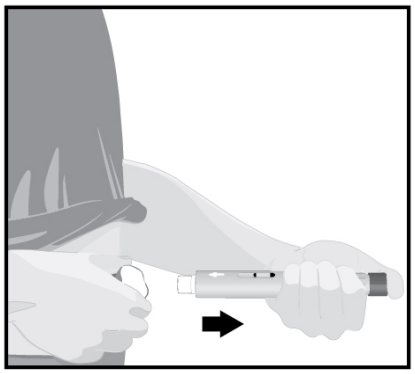
- При началото на инжектирането ще се чуе силно **„щрак“**
- **Продължете да натискате** предварително напълнената писалка към мястото на

инжектиране



Инжектирането е приключило, когато жълтият индикатор престане да се движи.

СТЪПКА 8



Когато инжектирането е приключило, бавно изтеглете предварително напълнената писалка от кожата. Белият предпазител на иглата ще покрие върха й.

Ако има повече от няколко капки от течността на мястото на инжектиране, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

След като инжектирането е приключило поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално

СТЪПКА 9

Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

- **Не** рециклирайте и не изхвърляйте предварително напълнената писалка в битовите отпадъци

- **Винаги** дръжте предварително напълнената писалка и специалния контейнер за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Капачките, тампонът с алкохол, памучният тампон или марлята, блистерът и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Листовка: информация за пациента

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **сигнална карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази **сигнална карта на пациента** у себе си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар илифармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вж. точка 4).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инжектиране на Humira

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira се използва за лечение на
- Ревматоиден артрит
- Плакатен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF_{α}), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF_{α}, Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването

лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Humira се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Доказано е, че Humira забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи.

Humira се използва за лечение на умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите участъци могат да останат и белези.

Humira 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 годиини.

Humira може да намали броя на възлите и абсцесите, предизвикани от заболяването, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще ви бъде предписана Humira.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на

- умерена до тежка форма на болестта на Крон при възрастни и
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira за лечение на Вашата болест на Крон.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на улцерозен колит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписана Humira.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на
- Възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- . Деца на възраст, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доводе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Humira

Не използвайте Humira

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза (вижте "Предупреждения и предпазни мерки") Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте "Предупреждения и предпазни мерки").

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Humira.

Алергични реакции

- Ако получите алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна инфекция в едната част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- По време на лечението с Humira можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
  - Туберкулоза
  - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
  - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

  В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост

или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете употребата на Humira за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.

- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.

- Ако сте на възраст над 65 години, при Вас вероятността да развиете инфекции по време на приема на Humira е по-голяма. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Humira. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Humira.

    - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Humira, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Humira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата **сигнална карта на пациента.**
    - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
    - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например кашлица, която не отминава, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от развитие на HBV.

    - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). При хора, носители на този вирус, Humira може да доведе до повторно активиране на вируса.
    - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургическо лечение или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че прилагате Humira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване ((заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза) Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Humira. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira.

    - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
    - Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани имунизации, преди започване на лечението с Humira.
    - Ако сте приемали Humira, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Humira, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекаря и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Humira по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Humira, сърдечният Ви статус трябва да се проследява внимателно от Вашият лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате или сте имали сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат за спиране на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не отминава, получите леки синини или много лесно кървите, или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери.

    - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък).
    - Ако прилагате Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван нечест и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
    - Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira.

- Случаи на немеланомни форми на кожен рак са наблюдавани при пациенти, прилагащи Humira.
- Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.

- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Humira.

Други лекарства и Humira

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не трябва да приемате Humira с лекарства, съдържащи следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:
- анакинра
- абатацепт.

Humira може да се прилага заедно с:
- метотрексат
- определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.

- Важно е да информирате лекарите на Вашето бебе и другите медицински специалисти за използването на Humira 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

Humira може да повлияе в незначителна степен върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

3. Как да използвате Humira

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 Humira за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише друга доза, ако е необходимо.

Ревматоиден артрит		
Възраст или телесно тегло	**В каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Humira. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Humira може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Humira, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg Humira всяка седмица или 80 mg през седмица.

Плакатен псориазис		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвано от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първата доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (две 80 mg инжекции в един ден или една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (една 80 mg инжекция) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши от 12 до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (две 80 mg инжекции в един ден или една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвани от 80 mg (една 80 mg инжекция) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (две 80 mg инжекции в един ден или една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвани от 80 mg (една 80 mg инжекция) 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.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Humira. Humira 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 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg и повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на прилагане и път на въвеждане

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции относно това как да инжектирате Humira са дадени в точка 7 „Инжектиране на Humira“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

Ако по невнимание сте инжектирали Humira по-често, отколкото Ви е предписано от Вашия лекар или фармацевт, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт и да ги информирате, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Humira симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при физическа активност усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- схованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Humira:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- притискане на нервните окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив

- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- затруднено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланома
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- удар
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и сусирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност

- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (сраствane в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Чернодробна недостатъчност
- Влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)

Някои нежелани реакции, наблюдавани при Humira, не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта

- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва 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 Humira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Предварително напълнената спринцовка да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Humira може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период до 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката трябва да се използва в рамките на **14 дни или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли**.**

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.
Другите съставки са: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Humira и какво съдържа опаковката

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се предлага като стерилен разтвор на 80 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтворител.

Предварително напълнената спринцовка Humira е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб.

Предварително напълнената спринцовка Humira се предлага в опаковка, съдържаща 1 предварително напълнена спринцовка за употреба от пациента с 1 тампон, напоен със спирт.

Humira може да се предлага като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811
България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111
Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28
Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0
Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011
Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023
Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811
Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600
Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201
Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00
Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00
Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: http://www.ema.europa.eu.

За да слушате или получите копие от тази листовка на <Брайлова азбука>, <с голям шрифт> или <на аудионосител>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

7. Инжектиране на Humira

- Следващите указания обясняват как трябва да си поставите инжекция Humira, използвайки предварително напълнената спринцовка. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.

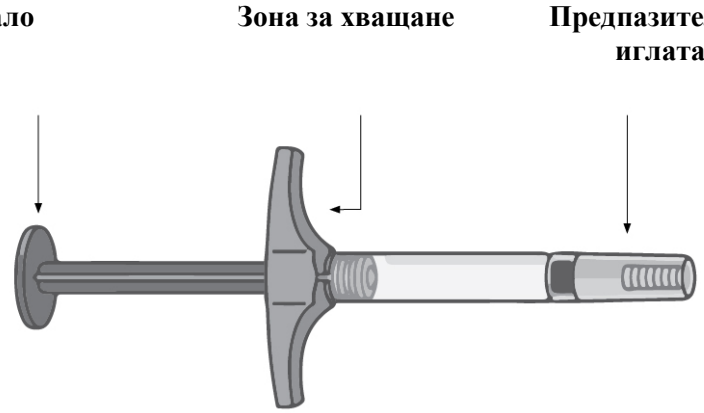
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на самоинжектиране.

- Не се опитвайте сами да си поставяте инжекцията преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията.

- След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

- Използвайте всяка предварително напълнена спринцовка само за една инжекция.

Humira предварително напълнена спринцовка



Не използвайте предварително напълнената спринцовка и се обадете на Вашия лекар или фармацевт, ако

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици
- срокът на годност (Годен до:) е изтекъл
- течността е била замразявана или излагана на пряка слънчева светлина
- предварително напълнената спринцовка е била изпускана или смачкана

Не сваляйте предпазителя на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

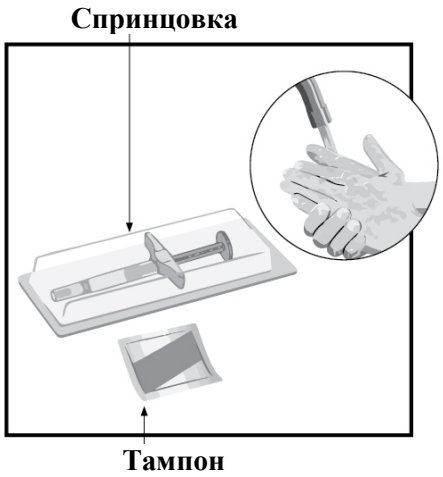
СТЪПКА 1

Извадете Humira от хладилника.

Оставете Humira на стайна температура в продължение на **15 до 30 минути** преди инжектиране.

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Humira достигне стайна температура
- **Не** затопляйте Humira по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода

СТЪПКА 2



Проверете срока на годност (Годен до:). **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

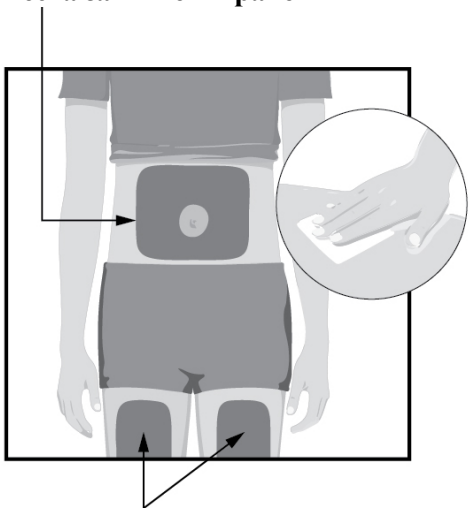
Поставете върху чиста и гладка повърхност:

- 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба и
- 1 тампон, напоен със спирт

Измийте и подсушете ръцете си.

СТЪПКА 3

Места за инжектиране



Места за инжектиране

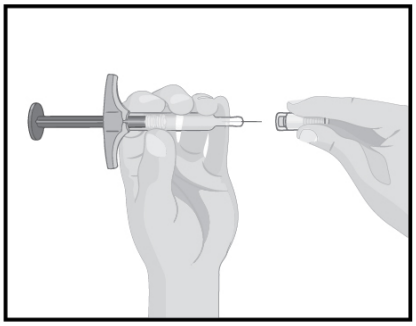
Изберете място за инжектиране:

- На предната част на бедрата или
- На корема, най-малко на 5 см от пъпа
- Най-малко на 3 см от последното място на инжектиране

Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона със спирт.

- **Не** инжектирайте през дрехите
- **Не** инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориатични плаки

СТЪПКА 4



Хванете предварително напълнената спринцовка с едната ръка.

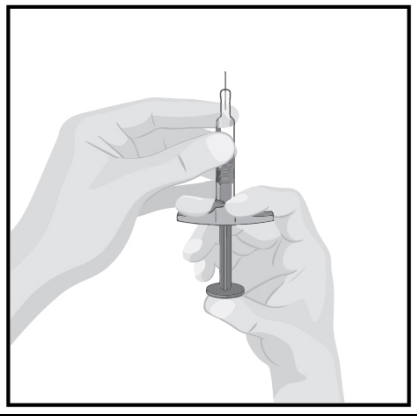
Проверете течността в предварително напълнената спринцовка.

- Уверете се, че течността е бистра и безцветна
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е мътна или съдържа частички
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпускана или смачкана.

С другата ръка бавно свалете предпазителя на иглата. Изхвърлете предпазителя на иглата. Не поставяйте отново.

- **Не** докосвайте иглата с пръсти и не позволявайте иглата да се докосне до нищо

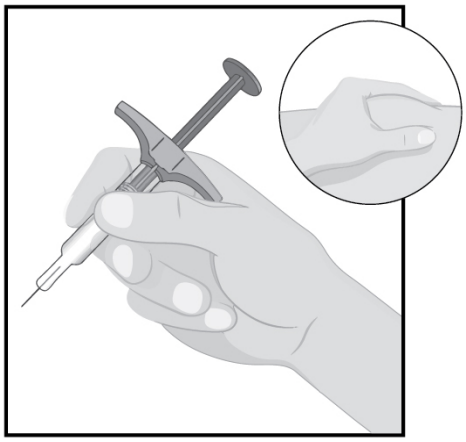
СТЪПКА 5



Дръжте предварително напълнената спринцовка с иглата нагоре.

- С едната ръка дръжте предварително напълнената спринцовка на нивото на очите, така че да виждате въздуха в спринцовката.
- Бавно натиснете буталото за да изкарате въздуха от иглата.
- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

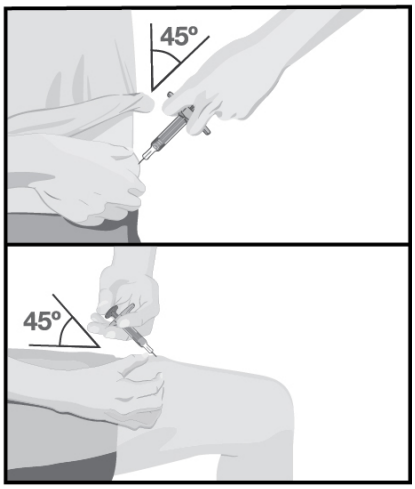
СТЪПКА 6



Дръжте тялото на спринцовката в едната ръка между палеца и показалеца, както се държи молив.

Стиснете кожата на мястото на инжектиране, за да повдигнете участъка, и я задръжте здраво.

СТЪПКА 7

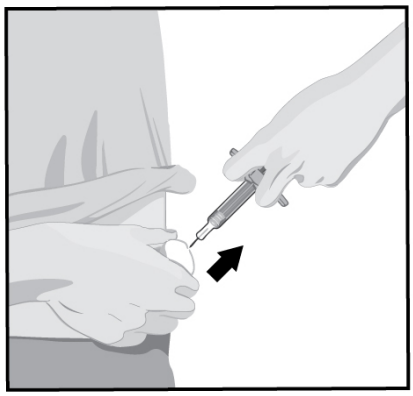


Вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл от около 45˚ с едно бързо, рязко движение.

• След като иглата е вътре, отпуснете кожата, която държите

Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и предварително напълнена спринцовка е празна.

СТЪПКА 8



Когато инжектирането е приключило, бавно изтеглете иглата от кожата, държейки предварително напълнената спринцовка под същият ъгъл.

След като инжектирането е приключило поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално

СТЪПКА 9

Изхвърлете използваната предварително напълнена пспринцовка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. **Никога** не използвайте иглата повторно.

- **Не** рециклирайте и не изхвърляйте предварително напълнената спринцовка в битовите отпадъци

- **Винаги** дръжте предварително напълнената спринцовка и специалния контейнер за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Предпазителят на иглата, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, блистерът и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Листовка: информация за пациента

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **сигнална карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да използвате Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази **сигнална карта на пациента** у себе си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инжектиране на Humira

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira се използва за лечение на
- Плакатен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNFα), който участва в имунната (защитна) система и присъства в повишени нива при изброените по-горе възпалителни заболявания. Свързвайки се с TNFα, Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Humira се използва за лечение на умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (цирей), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите участъци могат да останат и белези.

Humira 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.

Humira може да намали броя на възлите и абсцесите, предизвикани от заболяването, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при възрастни и
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на улцерозен колит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на
- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца с хроничен неинфекциозен увеит на възраст над 2 години, с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Humira

Не използвайте Humira

- Ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

- Ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза (вижте „Предупреждения и предпазни мерки"). Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

- Ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте "Предупреждения и предпазни мерки").

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Humira.

Алергични реакции

- Ако получите алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна инфекция в едната част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.

- По време на лечението с Humira можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:

    - туберкулоза
    - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
    - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

    В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете употребата на Humira за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.

- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.

- Ако сте на възраст над 65 години, при Вас вероятността да развиете инфекции по време на приема на Humira е по-голяма. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Humira. Важно е да

информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в близък контакт с някой, който е боледувал от туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Humira.

    - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Humira, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Humira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата **сигнална карта на пациента.**

    - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.

    - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например кашлица, която не отминава, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от развитие на HBV.

    - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV) . При хора, носители на този вирус, Humira може да доведе до повторно активиране на вируса.

    - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургическо лечение или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че прилагате Humira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получите или да продължите да получавате Humira. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira.

- Посъветвайте се с Вашия лекар преди да си прилагате каквито и да било ваксини.

- Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани имунизации, преди започване на лечението с Humira.

- Ако сте приемали Humira, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Humira, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарят и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Humira по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, кога на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Humira, сърдечният Ви статус трябва да се проследява внимателно от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат за спиране на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не отминава, получите леки синини или много лесно кървите, или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери.

    - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък).
    - Ако прилагате Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван нечест и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
    - Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira.
    - Наблюдавани са много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи Humira.
    - Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.

- При пациенти с един особен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ

или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупусоподобен синдром. Свържете се с Вашия лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болки в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Humira.

Други лекарства и Humira

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не трябва да приемате Humira с лекарства, съдържащи следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:
- анакинра
- абатацепт.

Humira може да се прилага заедно с:
- метотрексат
- определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекарите на Вашето бебе и другите медицински специалисти за използването на Humira 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

Humira може да повлияе в незначителна степен върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

3. Как да използвате Humira

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 Humira за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише друга доза, ако е необходимо.

Ревматоиден артрит		
Възраст или телесно тегло	**В каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Humira. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Humira може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Humira, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg Humira всяка седмица или 80 mg през седмица.

Плакатен псориазис		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвано от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първата доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (две 80 mg инжекции в един ден или една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (една 80 mg инжекция) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши от 12 до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (две 80 mg инжекции в един ден или една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвани от 80 mg (една 80 mg инжекция) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (две 80 mg инжекции в един ден или една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвани от 80 mg (една 80 mg инжекция) 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.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Humira. Humira 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 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg и повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции относно това как да инжектирате Humira са дадени в точка 7 „Инжектиране на Humira“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

Ако по невнимание сте инжектирали Humira по-често, отколкото Ви е предписано от Вашия лекар или фармацевт, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт и да ги информирате, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Humira симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при физическа активност усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Humira.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции,
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- притискане на нервните окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)

- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- „сух" синдром (включително сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- затруднено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланома
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- удар
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и сърек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)

- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (сраствane в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)

Някои нежелани реакции, наблюдавани про Humira не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове: Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта

- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниско ниво на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека):

- повишена стойност на билирубина (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва 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 Humira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.

Предварително напълнената спринцовка да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Humira може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период до 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 14 дни или да се изхвърли**, дори и да се върща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.
Другите съставки са: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Humira с автоматичен предпазител на иглата и какво съдържа опаковката

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с автоматичен предпазител на иглата се предлага като стерилен разтвор на 80 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтвор.

Предварително напълнената спринцовка Humira е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб.

Предварително напълнената спринцовка Humira се предлага в опаковка, съдържаща 1 предварително напълнена спринцовка за употреба от пациента с 1 тампон, напоен със спирт.

Humira се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co.
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28
Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co.
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0
Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011
Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555
España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Тел: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Тел: +371 67605000

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201
Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00
Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0
Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
Обединено кралство
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

За да слушате или получите копие от тази листовка на <Брайлова азбука>, <с голям шрифт> или <на аудионосител>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

7. Инжектиране на Humira

- Следващите указания обясняват как трябва да си поставите инжекция Humira, използвайки предварително напълнената спринцовка. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.

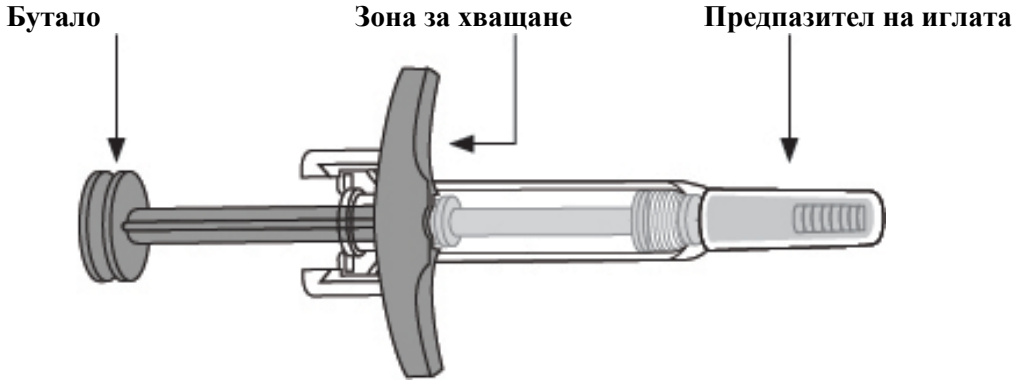
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на самоинжектиране.

- Не се опитвайте сами да се инжектирате преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията.

- След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

- Използвайте всяка предварително напълнена спринцовка само за една инжекция.

Humira предварително напълнена спринцовка



Не използвайте предварително напълнената спринцовка и се обадете на Вашия лекар или фармацевт, ако

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици
- срокът на годност (Годен до:) е изтекъл
- течността е била замразявана или излагана на пряка слънчева светлина
- предварително напълнената спринцовка е била изпускана или смачкана

Не сваляйте предпазителя на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Humira трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.

СТЪПКА 1

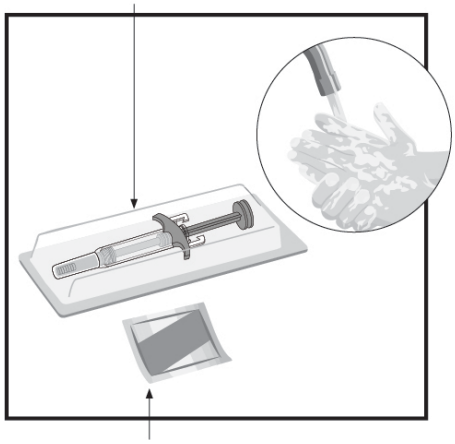
Извадете Humira от хладилника.

Оставете Humira на стайна температура в продължение на **15 до 30 минути** преди инжектиране.

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Humira достигне стайна температура
- **Не** затопляйте Humira по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода

СТЪПКА 2

Спринцовка



Тампон

Проверете срока на годност (Годен до:). **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

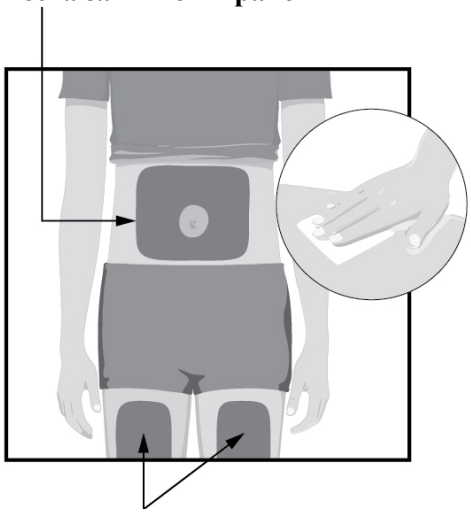
Поставете върху чиста и гладка повърхност:

- 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба и
- 1 тампон, напоен със спирт

Измийте и подсушете ръцете си.

СТЪПКА 3

Места за инжектиране



Места за инжектиране

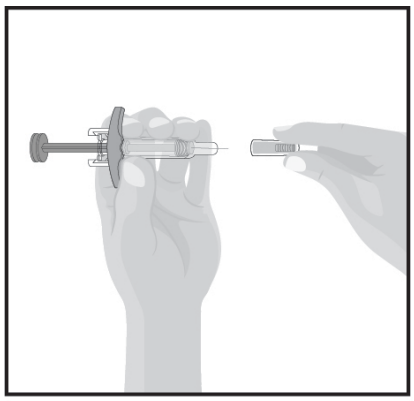
Изберете място за инжектиране:

- На предната част на бедрата или
- На корема, най-малко на 5 см от пъпа
- Най-малко на 3 см от последното място на инжектиране

Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона с алкохол.

- **Не** инжектирайте през дрехите
- **Не** инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориатични плаки

СТЪПКА 4



Хванете предварително напълнената спринцовка с едната ръка.

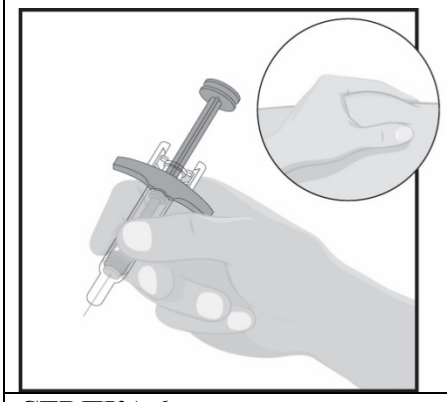
Проверете течността в предварително напълнената спринцовка.

- Уверете се, че течността е бистра и безцветна
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е мътна или съдържа частички
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпускана или смачкана.

С другата ръка бавно свалете предпазителя на иглата. Изхвърлете предпазителя на иглата. Не я поставяйте отново.

- **Не** докосвайте иглата с пръсти и не позволявайте иглата да се докосне до нищо
- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

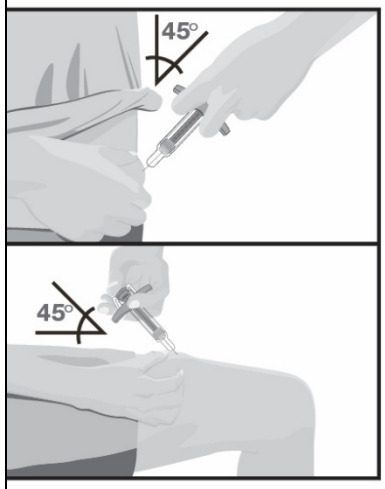
СТЪПКА 5



Дръжте тялото на спринцовката в едната ръка между палеца и показалеца, както се държи молив.

Стиснете кожата на мястото на инжектиране с другата ръка, за да повдигнете участъка, и я задръжте здраво.

СТЪПКА 6

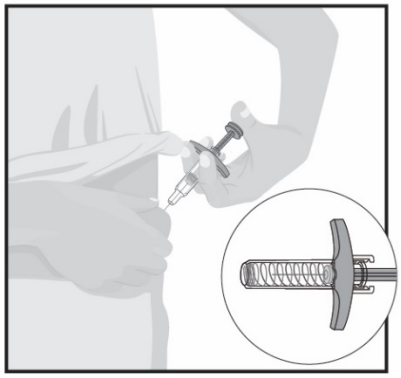


Вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл от около 45 градуса с едно бързо, рязко движение.

- След като иглата е вътре, отпуснете кожата, която държите

Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и предварително напълнена спринцовка е празна.

СТЪПКА 7



Когато инжектирането е приключило, бавно изтеглете иглата от кожата, държейки предварително напълнената спринцовка под същият ъгъл.

Бавно отстранете палеца си от буталото. Тогава автоматичният предпазител на иглата ще я покрие.

- Автоматичният предпазител на иглата не се активира, докато не бъде инжектирана цялата течност.
- Ако мислите, че не сте приложили цялата доза, говорете с Вашия лекар или фармацевт

След като инжектирането е приключило поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално

СТЪПКА 8

Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. **Никога** не използвайте иглата повторно.

- **Не** рециклирайте и не изхвърляйте предварително напълнената спринцовка в битовите отпадъци
- **Винаги** дръжте предварително напълнената спринцовка и специалния контейнер за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Предпазителят на иглата, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, блистерът и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Листовка: информация за пациента

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **сигнална карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознати преди да започнете да използвате Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази **сигнална карта на пациента** у себе си.
- Ако имате някакви 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 Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инжектиране на Humira

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.
Humira се използва за лечение на
- Ревматоиден артрит
- Плакатен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF_{α}), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF_{α}, Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписана Humira.

Humira се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Humira може да забави структурните увреждания на ставите, причинени от възпалителното заболяване и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно състояние, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Humira се използва за лечение на умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Humira се използва за лечение на
- умерен до тежък гноен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гноен хидраденит при юноши над 12-годишна възраст.

Humira може да намали броя на възлите и абсцесите, предизвикани от заболяването, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще ви бъде назначена Humira.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при възрастни и
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на улцерозен колит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

Неинфекциозен увеит, засягащ задната част на окото

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото. Това възпаление води до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira

Не използвайте Humira:

- ако сте алергични към адалимумаб или към 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 информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например повишена температура, рани, отпадналост, проблеми със зъбите;
- ако имате умерена или тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Humira.

Алергични реакции

- Ако получите алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна инфекция или инфекция в една част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Humira можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
    - туберкулоза
    - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
    - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

  В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете употребата на Humira за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.

- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.

- Ако сте на възраст над 65 години, при Вас вероятността да развиете инфекции по време на приема на Humira е по-голяма. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Humira. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате 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 Humira.

    - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Humira, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Humira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата **сигнална карта на пациента.**
    - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
    - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например кашлица, която не отминава, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от развитие на HBV.
    - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В. При хора, носители на HBV, Humira може да доведе до повторно активиране на вируса.
    - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургическо лечение и дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че вземате Humira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Humira. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira.

    - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
    - Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани, преди започване на лечението с Humira.
    - Ако сте приемали Humira, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция до пет месеца след последната доза Humira, която сте получили по време на бременността. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти, че сте лекувани с Humira по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, кога на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Humira, сърдечният Ви статус трябва да се проследява внимателно от Вашият лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате или е имало сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да подпомагат за спиране на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не изчезва, получите леки синини или много лесно кървите, или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери.

    - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък).
    - Ако прилагате Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван нечест и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
    - Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira.
    - Случаи на немеланомни форми на кожен рак са наблюдавани при пациенти, прилагащи Humira.
    - Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своя външен вид, информирайте Вашия лекар.

- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Humira.

Други лекарства и Humira

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не трябва да приемате Humira с лекарства, съдържащи активните вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:
- анакинра
- абатацепт.

Humira може да се прилага заедно с:
- метотрексат
- определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекарите на Вашето бебе и другите медицински специалисти за използването на Humira 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

Humira може да повлияе в незначителна степен върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

3. Как да използвате Humira

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 Humira за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Humira с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит		
Възраст или телесно тегло	**В каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит, приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Humira. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Humira може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Humira, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg Humira всяка седмица или 80 mg през седмица.

Плакатен псориазис		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg), последвано от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първата доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи а дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция от 80 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (една инжекция от 80 mg) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши от 12 до 17-годишна възраст, с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Деца, юноши и възрастни на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една инжикция от 80 mg), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят може да предпише първоначална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция от 80 mg дневно в 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 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 първоначална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg), последвана 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	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция от 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (една инжекця 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.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	**Каква доза и колко често да се приема?**	**Забележки**
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Humira. Humira може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години с тегло под 30 kg	20 mg през седмицата	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 Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години с тегло от 30 kg или повече	40 mg през седмицата	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции относно това как да инжектирате Humira са дадени в точка 7 „Инжектиране на Humira“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

Ако по невнимание сте инжектирали Humira по-често, отколкото Ви е казано от Вашия лекар или фармацевт, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт и да ги информирате, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Humira, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат най-малко до 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при физическа активност или при лягане, или отоци по краката.

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като повишена температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- схованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна повишена температура, поява на синини, кървене, бледост.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани при Humira:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички” или скованост
- мигрена
- притискане на нервните окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив

- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- повишена температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланома
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- удар
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и сърцек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- отпускане (разрушаване) на мускулите
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност

- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (сраствane в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, повишена температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Чернодробна недостатъчност
- Влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост).

Някои нежелани реакции, наблюдавани при Humira, не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрий в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта

- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва 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 Humira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Предварително напълнената писалка да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Humira може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период от 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, писалката трябва да се използва в рамките на **14 дни или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато писалката е извадена за първи път от хладилника, и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.
Другите съставки са: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената писалка Humira и какво съдържа опаковката

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага като стерилен разтвор на 80 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтвор.

Предварително напълнената писалка Humira е сиво-виолетова писалка за еднократна употреба, съдържаща стъклена спринцовка с Humira. Има две капачки – едната е сива и обозначена с „1“, а другата е виолетова и обозначена с „2“. Има прозорче от всяка страна на писалката, през което може да видите разтвора на Humira в спринцовката.

Предварително напълнената писалка Humira се предлага в опаковки, съдържащи:
- 1 предварително напълнена писалка за употреба от пациента с 2 тампона, напоени със спирт (1 резервен)
- 3 предварително напълнени писалки за употреба от пациента с 4 тампона, напоени със спирт (1 резервен)

Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

Humira се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 43

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS

Tel: +372 623 1011
Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555
España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00
Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000
Tlf: +47 67 81 80 00
Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0
Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: http://www.ema.europa.eu.

За да слушате или получите копие от тази листовка на <Брайлова азбука>, <с голям шрифт> или <на аудионосител>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

7. Инжектиране на Humira

- Следващите указания обясняват как трябва да си поставите инжекция Humira, използвайки предварително напълнената писалка. Първо, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.

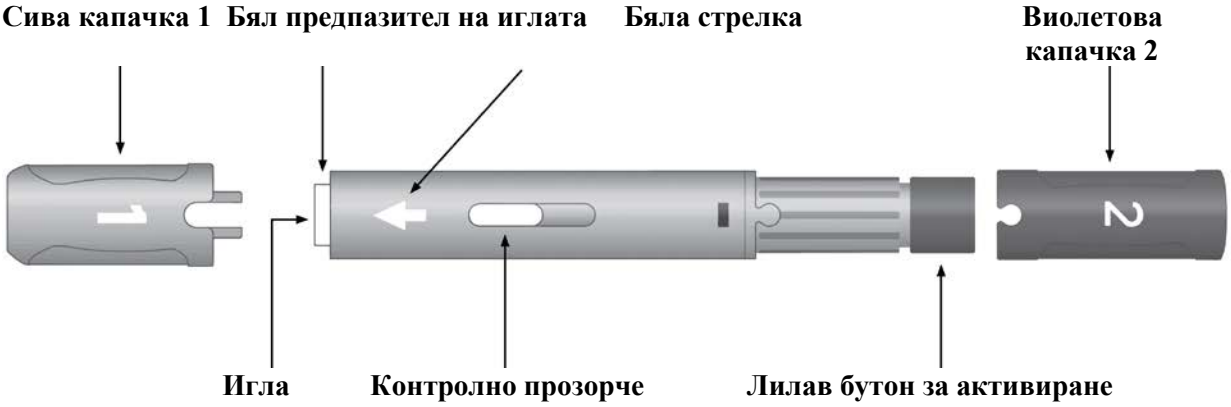
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на самоинжектиране.

- Не се опитвайте сами да се инжектирате преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията.

- След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.

- Използвайте всяка предварително напълнена писалка само за една инжекция.

Humira предварително напълнена писалка



Не използвайте предварително напълнената писалка и се обадете на Вашия лекар или фармацевт, ако

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици
- срокът на годност (Годен до:) е изтекъл
- течността е била замразявана или излагана на пряка слънчева светлина
- предварително напълнената писалка е била изпускана или смачкана.

Не сваляйте капачките до момента непосредствено преди инжектирането. Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

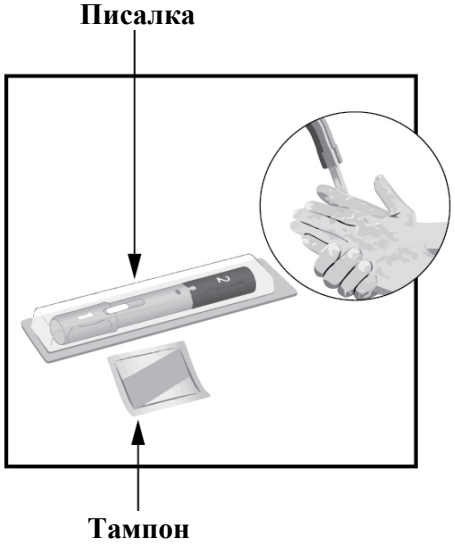
СТЪПКА 1

Извадете Humira от хладилника.

Оставете Humira на стайна температура в продължение на **15 до 30 минути** преди инжектиране.

- **Не** премахвайте сивата или виолетовата капачка, докато Humira достигне стайна температура.
- **Не** затопляйте Humira по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода.

СТЪПКА 2



Проверете срока на годност (Годен до:). **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

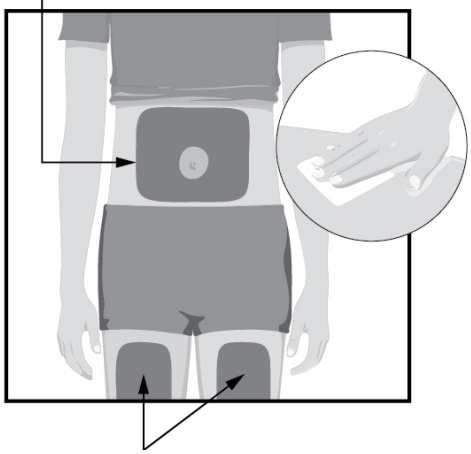
Поставете върху чиста и гладка повърхност.

- 1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба и
- 1 тампон, напоен със спирт

Измийте и подсушете ръцете си.

СТЪПКА 3

Места за инжектиране



Места за инжектиране

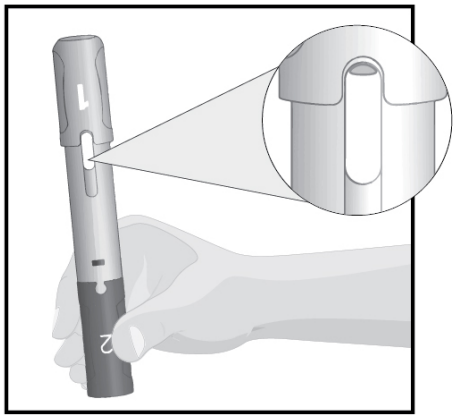
Изберете място за инжектиране:

- На предната част на бедрата или
- На корема, най-малко на 5 cm от пъпа
- Най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране

Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона със спирт.

- **Не** инжектирайте през дрехите
- **Не** инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориатични плаки

СТЪПКА 4



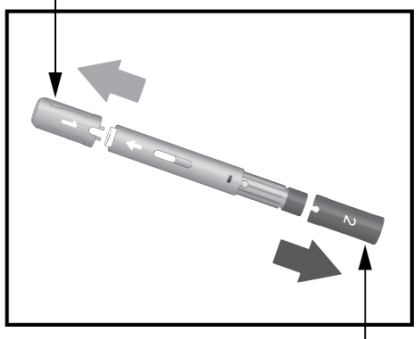
Дръжте предварително напълнената писалка със сивата капачка 1, насочена нагоре.

Проверете контролното прозорче.

- Нормално е в прозорчето да има 1 или повече мехурчета
- Уверете се, че течността е бистра и безцветна
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е мътна или съдържа частички
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако е била изпускана или смачкана

СТЪПКА 5

Капачка 1



Капачка 2

Изтеглете сивата капачка 1. Отстранете я. **Не я поставяйте** отново.

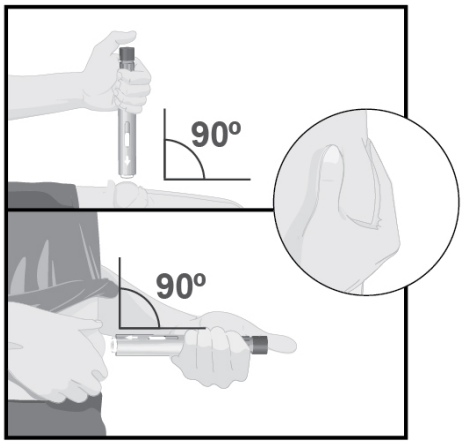
- Проверете дали малкият черен предпазител на иглата на спринцовката е отстранен заедно с капачката
- Появата на няколко капки течност от иглата е нормална

Изтеглете виолетовата капачка 2. Отстранете я. **Не я поставяйте** отново.

Предварително напълнената писалка сега е готова за използване.

Завъртете предварително напълнената писалка, така че бялата стрелка да сочи към мястото на инжектиране.

СТЪПКА 6



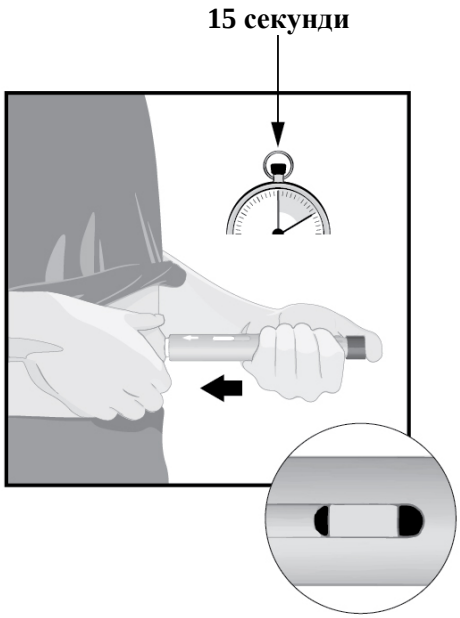
Стиснете кожата на мястото на инжектиране, за да повдигнете участъка, и я задръжте здраво.

Насочете бялата стрелка към мястото на инжектиране (бедрото или корема).

Поставете белия предпазител на иглата под прав ъгъл (**90**˚) спрямо мястото на инжектиране.

Дръжте предварително напълнената писалка, така че да можете да виждате контролното прозорче.

СТЪПКА 7



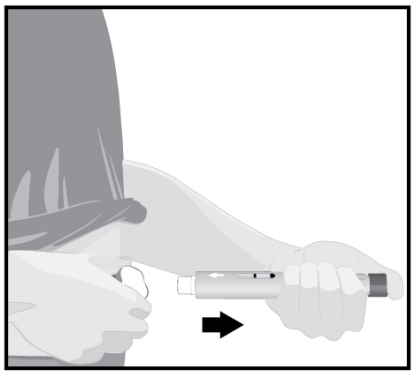
Притиснете и продължете да притискате предварително напълнената писалка към мястото на инжектиране**.**

Натиснете лилавия бутон за активиране и бройте бавно в продължение на **15** секунди.

- При началото на инжектирането ще се чуе силно **„щрак“**
- **Продължете да притискате** предварително напълнената писалка към мястото на инжектиране**.**

Инжектирането е приключило, когато жълтият индикатор престане да се движи.

СТЪПКА 8



Когато инжектирането е приключило, бавно изтеглете предварително напълнената писалка от кожата. Белият предпазител на иглата ще покрие върха й.

Ако има повече от няколко капки от течността на мястото на инжектиране, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

След като инжектирането е приключило, поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално

СТЪПКА 9

Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

- **Не** рециклирайте и не изхвърляйте предварително напълнената писалка с битовите отпадъци
- **Винаги** дръжте предварително напълнената писалка и специалния контейнер за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Капачките, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, блистерът и опаковката могат да бъдат изхвърляни с Вашите битови отпадъци.