

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор за педиатрична употреба

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бистър инжекционен 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).

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Humira е показан за лечение на 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, кортикостероид и имуномодулатор, или които имат непоносимост към или противопоказания за тези терапии.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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. 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.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит - възраст от 2 до 12 години.

Препоръчителната доза Humira при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст 2-12 години, е 24 mg/m² телесна повърхност до максимална единична доза от 20 mg адалимумаб (за пациенти на възраст 2-<4) и до максимална единична доза от 40 mg адалимумаб (за пациенти на възраст 4-12), прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Обемът на инжекцията се избира на базата на ръста и теглото на пациента (Таблица 1).

Таблица 1. Доза на Humira в милилитри (ml) според ръста и теглото на пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Ръст (cm)	Общо телесно тегло (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0,2	0,3	0,3	0,3									
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4							
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5					
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130		0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140		0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170				0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180					0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

*Максималната единична доза е 40 mg (0,8 ml)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит – деца на възраст над 13 години

При пациенти на възраст над 13 години се прилага доза от 40 mg през седмица, независимо от телесната повърхност.

Налични са също 40 mg писалка и 40 mg предварително напълнена спринцовка, за да могат пациентите да си прилагат пълната доза от 40 mg.

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.

Артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза на Humira при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на 6-годишна възраст и по-големи е 24 mg/m² телесна повърхност до максимална еднократна доза от 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица посредством подкожна инжекция. Обемът за инжектиране се подбира въз основа на ръста и теглото на пациентите (Таблица 1).

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло < 40 kg:

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при педиатрични пациенти с тежка форма на болестта на Crohn е 40 mg в Седмица 0, последвани от 20 mg в Седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 80 mg в Седмица 0 (дозата може да се приложи като две инжекции в рамките на един ден), 40 mg в Седмица 2, със съзнанието, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза.

След индукционното лечение, препоръчителната доза е 20 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Някои пациенти, при които отговорът към терапията е незадоволителен, могат да имат полза от повишаване на честотата на прилагане до 20 mg Humira всяка седмица.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло \geq 40 kg:

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при педиатрични пациенти с 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 (дозата може да се приложи като четири инжекции в рамките на един ден или като две инжекции на ден в рамките на два последователни дни), 80 mg в Седмица 2, 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. Някои пациенти, при които отговорът към терапията е незадоволителен могат да имат полза от повишаване на честотата на прилагане до 40 mg Humira всяка седмица.

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

За прилагане на пълна доза от 40 mg за пациентите са налични също писалка 40 mg и предварително напълнена спринцовка 40 mg.

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

Увредена бъбречна и/или чернодробна функция

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

Начин на приложение

Humira се прилага чрез подкожно инжектиране. Пълни инструкции за употреба са дадени в листовката за пациента.

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

С цел да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име 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 имunosупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции:

Сериозни инфекции, включително сепсис, дължащ се на бактериални, микобактериални, инвазивни гъбични, паразитни, вирусни или други опортюнистични инфекции, като листериоза, легионелоза и пневмоцистис са съобщавани при пациенти, получаващи 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 случаи 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 имunosупресивна терапия. При всички пациенти трябва да се проведат съответните скринингови изследвания, т.е. туберкулинов кожен тест и рентгенография на гръден кош (може да се приложат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези изследвания и резултатите от тях да бъдат записани в 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 упражняват повишено внимание при обмисляне прилагането на Humira при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната 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 анафилактоична 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-, НК-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопротлиферативни 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 \leq 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са били лимфоми. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имunosупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено 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 имunosупресивна 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, локализиращи 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 инфекцията 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 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 лупусоподобен 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 (3,5%) 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 псориазичен 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 ѝ 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

Бременност

Има ограничени клинични данни за експозиция на Humira по време на бременност.

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

Поради инхибиране на TNF α , прилаганият по време на бременност адалимумаб може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Прилагането на адалимумаб не се препоръчва по време на бременност.

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 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

Не е известно дали адалимумаб се екскретира в кърмата или се абсорбира системно след поглъщане.

Тъй като човешките имуноглобулини се екскретират в млякото, обаче, жените не трябва да кърмят в продължение на поне пет месеца след последното лечение с Humira.

Фертилитет

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

Жени с детероден потенциал, контрацепция при мъже и жени

На жени с детероден потенциал силно се препоръчва да употребяват подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат употребата ѝ в продължение на поне пет месеца след последното лечение с Humira.

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

Humira е изследван в основни контролирани и отворени проучвания при 8 198 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 и псориазис. Основните контролирани проучвания обхващат 5 343 пациенти, получаващи Humira и 3 148 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 6,1% при пациентите, приемащи Humira и 5,7% при пациентите, лекувани с контрола.

Обобщение на профила на безопасност

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

Докладвани са сериозни нежелани реакции за 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 T-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

Нежелани лекарствени реакции при педиатрични пациенти

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 системно-органични класове и честота (много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$, редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ и с неизвестна честота – от наличните данни не може да бъде направена оценка) в таблица 2 по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системно-органични класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 2
Нежелани реакции

Системно-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации*	Много чести	инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, синусит, фарингит, назофарингит и херпес-вирусна пневмония)
	Чести	системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип),

		<p>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,</p>
	Нечести	<p>неврологични инфекции (включително вирусен менингит) опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиоидомикоза, хистоплазмоза и инфекция причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>), бактериални инфекции, очни инфекции, дивертикулит ¹⁾</p>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)*	Чести	<p>рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) доброкачествени неоплазми</p>
	Нечести	<p>лимфом**, неоплазми на плътните (масивни) органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**</p>
	Редки	<p>левкемия ¹⁾</p>
	С неизвестна честота	<p>хепато-спленален Т-клетъчен лимфом¹⁾ Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾</p>

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, гастрозофагеална рефлуксна болест, <i>sicca syndrome</i> (сухота в устата)

	Нечести	панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	перфорация на червата ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	повишение на чернодробните ензими
	Нечести	холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	хепатит реактивация на хепатит В ¹⁾ автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	чернодробна недостатъчност ¹⁾
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ уртикария, поява на 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⁾
	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 тромбoplastиново 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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 13,6% от пациентите, лекувани с Numiga, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение с 7,6% 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 1,52 на пациенто-година при пациентите, лекувани с Humira и 1,45 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола. Инфекциите са били предимно назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит и инфекция на пикочните пътища. 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 хистоплазма, 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 лимфопрлиферативни 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 258,9 пациентогодини по време на клинично проучване с Humira при педиатрични пациенти с болест на Crohn.

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, псориазис, болестта на Crohn и улцерозен колит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,0 (3,7; 9,8) на 1 000 пациентогодини сред 4 622 лекувани с Humira пациенти *спрямо* честота от 5,1 (2,4; 10,7) на 1 000 пациентогодини сред 2 828 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 5,1 месеца за Humira и 4,0 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 9,7(6,6; 14,3) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira, пациенти и 5,1(2,4; 10,7) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,6 (1,2; 5,5) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,7 (0,1; 5,2) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е била 0,7 (0,2; 3,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 1,5 (0,4; 5,8) 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 3,4 години, обхващащи 5 727 пациенти и повече от 24 568 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,8 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 10,3 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,4 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 лупусоподобен 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 Фаза 3 клинични проучвания на Humira при пациенти с плаков псориазис, с контролен период в рамките на 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 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 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% от пациентите, като те всички са били изложени на съпътстващи имуносупресори на изходно ниво.

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/б-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/б-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: селективни имunosупресивни агенти. 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 IC₅₀ 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 подобрене в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

Наблюдавано е също бързо понижаване на нивата на CRP, при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит 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 TNF α . 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, паралелно - групово проучване при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са разделени в две групи, лекувани с MTX (метотрексат) или нелекувани с MTX. Пациентите от групата на нелекуваните с метотрексат или никога не са били лекувани с MTX или са били изтеглени от лечение с MTX най-малко две седмици преди прилагане на проучваното лекарство. Пациентите са останали на постоянна доза НСПВС или преднизон ($\leq 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти са приемали 24 mg/m² до максимум от 40 mg 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 3.

Таблица 3
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/m² до максимум от 40 mg, или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо 30% влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, в ≥ 2 активни стави и надхвърлящо 30% подобрене 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 4
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 ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^b
Медианно време до изостряне на заболяването	>32 седмици	20 седмици	>32 седмици	14 седмици

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

^b p = 0,015

^b p = 0,031

Сред повлияните в Седмица 16 (n=144), педиатричните отговори 30/50/70/90 по ACR са се задържали в продължение на до шест години във фаза OLE при пациентите, които са приемали 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/m² телесна повърхност (BSA) до максимум от 20 mg всяка втора седмица, в продължение на поне 24 седмици. Повечето пациенти, по време на проучването са използвали MTX, като по-рядко се съобщава за 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/m² 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/m² 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 52 на клиничното изпитване. 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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.

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 5.

Таблица 5 Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания (процент пациенти)

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

^a Проучване I на РА в 24 седмица, проучване II на РА в 26 седмица и проучване III на РА в 24 и 52 седмици
^o 40 mg Humira прилагани през седмица
^b MTX= метотрексат
^{**} p < 0,01, Humira *спрямо* плацебо

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

Във фаза III на открито разширение на проучване за РА, степента на отговора по АСР се е задържала при повечето пациенти, които са проследени в продължение на до 10 години. От 207 пациенти, 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 АСР, 72 пациенти (63,2%) са имали отговор 50 по АСР и 41 пациенти (36%) са имали отговор 70 по АСР. 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 АСР, 56 пациенти (69,1%) са имали отговор 50 по АСР и 43 пациенти (53,1%) са имали отговор 70 по АСР.

В проучване IV на РА, отговор 20 по АСР 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 АСР, 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 АСР, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с Humira, в Седмица 52, като отговорите са били запазени в Седмица 104 (вж. таблица 7).

**Таблица 6 Отговори по АСР в проучване V на РА
(процент пациенти)**

Отговор	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	р-стойност ^a	р-стойност ^b	р-стойност ^b
АСР 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
АСР 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
АСР 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
^a р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney. ^b р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney. ^b р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията Humira и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.						

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

монотерапия с 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 ($p = 0,447$).

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 7).

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

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

^aметотрексат

^b95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и Humira

^cвъз основа на ранков анализ

^fJoint 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 8).

Таблица 8 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)	р- стойност ^а	р- стойност ^б	р- стойност ^в
Общ резултат по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^а р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с 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 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%, $p < 0,001$).

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 подобрене в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано в Седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на прилагане на Humira във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и със статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

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

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 9.

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

Резултати за ефикасност

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

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 10. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 11.

Таблица 10 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 11 Педиатрично проучване на CD Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата			
	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица	Ниска Доза 20/10 mg през седмица	P стойност¹
Прекратили кортикостероидите	N= 33	N=38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N=60	N=57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N=15	N=21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

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

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

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

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

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

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. Едновременно са допускани постоянни дози от аminosалицилати, 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 12 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

Таблица 12
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 р-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 13. 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 13
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 отговарят до Седмица 12, в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати предполагат, че за някои пациенти, при които няма отговор до Седмица 4 има положителен ефект от продължителната поддържаща терапия през Седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не води до значимо по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

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

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD, статистически значимо подобрене в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителна болест на червата (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) е достигнато в Седмица 4 при пациентите, рандомизирани на 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.

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 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

едновременно 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 едновременно метотрексат, честотата е била 12,4%, в сравнение с 0,6%, когато адалимумаб е бил прилаган като допълнение към метотрексат.

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

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 $5,6 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (102% CV) при адалимумаб без едновременно приложение на метотрексат и $10,9 \pm 5,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (47,7% CV) при едновременно прилагане на метотрексат.

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст $2 < 4$ години или на възраст 4 години и повече, с тегло $< 15 \text{ kg}$, лекувани с адалимумаб 24 mg/m^2 , средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в равновесно състояние са били $6,0 \pm 6,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (101% CV) при адалимумаб без едновременно приложение на метотрексат и $7,9 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (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 $8,8 \pm 6,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ при адалимумаб без едновременно приложение на метотрексат и $11,8 \pm 4,3 \text{ } \mu\text{g/ml}$ при едновременно приложение на метотрексат.

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

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

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 вариал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е вариал между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е вариала от 31 до 96% от тази в серума.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в равновесното състояние са били около 5 µg/ml (без едновременно прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 µg/ml (при едновременно 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.

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). Humira не е проучван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

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

24 месеца

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

Numira 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

Numira 40 mg инжекционен разтвор не съдържа консерванти. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) 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

{ММ/ГГГГ}

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка еднократна доза в предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бистър инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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 не се повлияват или които имат противопоказания или непоносимост към друга системна терапия, включваща циклоспорин, метотрексат или PUVA.

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 имunosупресор 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 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, кортикостероид и 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.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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. 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).

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като еднократна 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 глюкокортикостероиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства или аналгетици. По отношение на комбинацията с други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти освен метотрексат, вижте точки 4.4. и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, при които отговорът към терапията с Humira е понижен, могат да имат полза от увеличение на честотата на дозиране до 40 mg адалимумаб ежеседмично.

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 същата степен на клиничен отговор и подобен профил на безопасност, както преди прекъсване на лечението.

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

Препоръчителната доза 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.

За всички по-горе посочени индикации, 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.

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.

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 (дозата може да се приложи като четири инжекции в рамките на един ден или като две инжекции на ден в рамките на 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, може да имат полза от повишаване на честотата на дозиране до 40 mg Humira всяка седмица.

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

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg в Седмица 0 (дозата може да бъде приложена като четири инжекции в един ден или като две инжекции дневно, 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, може да имат полза от повишаване на честотата на дозиране до 40 mg Humira всяка 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.

Хора в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Увредена бъбречна и/или чернодробна функция

Humira не е проучван при тези популации от пациенти.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит –на възраст от 2 до 12 години

Препоръчителната доза Humira при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст 2-12 години, е 24 mg/m² телесна повърхност до максимална единична доза от 20 mg адалимумаб (за пациенти на възраст 2-<4) и до максимална единична доза от 40 mg адалимумаб (за пациенти на възраст 4-12), прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Обемът на инжекцията се избира на базата на ръста и теглото на пациента (таблица 1). Един флакон от 40 mg за педиатрична употреба е на разположение на пациентите, които се нуждаят от прилагане на по-малко от пълната доза от 40 mg.

Таблица 1. Доза на Humira в милилитри (ml) според ръста и теглото на пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Ръст (cm)	Общо телесно тегло (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0,2	0,3	0,3	0,3									
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4							
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5					
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130		0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140		0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170				0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180					0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

*Максималната единична доза е 40 mg (0,8 ml)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит –на възраст над 13 години

При пациенти на възраст над 13 години, се прилага доза от 40 mg през седмица, независимо от телесната повърхност.

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 <2 години при това показание.

Артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза на Humira при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на 6-годишна възраст и по-големи е 24 mg/m² телесна повърхност до максимална еднократна доза от 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица посредством подкожна инжекция. Обемът за инжектиране се подбира въз основа на ръста и теглото на пациентите (Таблица 1).

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

Педиатричен псориазис

Безопасността и ефективността на Humira при деца на възраст 4-17 години не са установени. Няма налични данни. Няма съответно приложение на Humira при деца на възраст <4 години при това показание.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло < 40 kg:

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при педиатрични пациенти с тежка форма на болестта на Crohn е 40 mg в Седмица 0, последвани от 20 mg в Седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 80 mg в Седмица 0 (дозата може да се приложи като две инжекции в рамките на един ден), 40 mg в Седмица 2, със съзнанието, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза.

След индукционното лечение, препоръчителната доза е 20 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Някои пациенти, при които отговорът към терапията е незадоволителен, могат да имат полза от повишаване на честотата на прилагане до 20 mg Humira всяка седмица.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло \geq 40 kg:

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при педиатрични пациенти с 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 (дозата може да се приложи като четири инжекции в рамките на един ден или като две инжекции на ден в рамките на два последователни дни), 80 mg в Седмица 2, 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. Някои пациенти, при които отговорът към терапията е незадоволителен могат да имат полза от повишаване на честотата на прилагане до 40 mg Humira всяка 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 при това показание.

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 <4 години при това показание.

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит включително анкилозиращ спондилит

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

Начин на приложение

Humira се прилага чрез подкожно инжектиране. Пълни инструкции за употреба са дадени в листовката за пациента.

Един флакон от 40 mg за педиатрична употреба е на разположение на пациентите, които се нуждаят от прилагане на по-малко от пълната доза от 40 mg.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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

С цел да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име 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 локализиращи 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 Humiḡa 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 Humiḡa.

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 Humiḡa. Докладвани са случаи на белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на лечението с Humiḡa 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 Humiḡa 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 Humiḡa, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Humiḡa 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 упражняват повишено внимание при обмисляне прилагането на Humira при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната 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 ефektorните T-, B-, NK-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопротлиферативни 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 \leq 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са били лимфоми. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален T-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип T-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено завършва фатално. Някои от тези хепатолиенални T-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 T-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, кръвене, 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 инфекцията 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 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 лупусоподобен 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 (3,5%) 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 ѝ 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

Бременност

Има ограничени клинични данни за експозиция на Humira по време на бременност.

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

Поради инхибиране на TNF α , прилаганият по време на бременност адалимумаб може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Прилагането на адалимумаб не се препоръчва по време на бременност.

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 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

Не е известно дали адалимумаб се екскретира в кърмата или се абсорбира системно след поглъщане.

Тъй като човешките имуноглобулини се екскретират в млякото, обаче, жените не трябва да кърмят в продължение на поне пет месеца след последното лечение с Humira.

Фертилитет

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

Жени с детероден потенциал, контрацепция при мъже и жени

На жени с детероден потенциал силно се препоръчва да употребяват подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат употребата ѝ в продължение на поне пет месеца след последното лечение с Humira.

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

Humira е изследван в основни контролирани и отворени проучвания при 8198 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), псориазис, болест на Crohn, улцерозен колит и псориазис. Основните контролирани проучвания обхващат 5343 пациенти, получаващи Humira и 3148 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 6,1% при пациентите, приемащи Humira и 5,7% при пациентите, лекувани с контрола.

Резюме на профила на безопасност

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

Докладвани са сериозни нежелани реакции за 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 аутоимунни 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

Нежелани лекарствени реакции при педиатрични пациенти

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 системно-органични класове и честота (много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$, редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ и с неизвестна честота – от наличните данни не може да бъде направена оценка) в таблица 2 по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системно-органични класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 2
Нежелани реакции

Системно-органични класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации*	Много чести	инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни

		пътища, пневмония, синусит, фарингит, назофарингит и херпес-вирусна пневмония)
	Чести	системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип), интестинални инфекции (включително вирусен гастроентерит), инфекции на кожата и меките тъкани (включително паронихия, целулит, импетиго, некротизиращ фасциит и херпес зостер), инфекции на ухото, инфекции на устната кухина (включително херпес симплекс, херпес на устната кухина и инфекции на зъбите), инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), гъбични инфекции, ставни инфекции,
	Нечести	неврологични инфекции (включително вирусен менингит) опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиоидомикоза, хистоплазмоза и инфекция причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>), бактериални инфекции, очни инфекции, дивертикулит ¹⁾
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)*	Чести	рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) доброкачествени неоплазми
	Нечести	лимфом**, 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, <i>sicca syndrome</i> (сухота в устата)
	Нечести	панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	перфорация на червата ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	повишение на чернодробните ензими
	Нечести	холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	хепатит реактивация на хепатит В ¹⁾ автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	чернодробна недостатъчност ¹⁾
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ уртикария, поява на 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⁾
	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 кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново 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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 13,6% от пациентите, лекувани с Numiga, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение с 7,6% 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 1,52 на пациенто-година при пациентите, лекувани с Humira и 1,45 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола. Инфекциите са били предимно назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит и инфекция на пикочните пътища. 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 хистоплазма, 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 лимфопрлиферативни 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 258,9 пациентогодини по време на клинично проучване с Humira при педиатрични пациенти с болест на Crohn.

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, псориазис, болестта на Crohn и улцерозен колит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,0 (3,7; 9,8) на 1 000 пациентогодини сред 4 622 лекувани с Humira пациенти *спрямо* честота от 5,1 (2,4; 10,7) на 1 000 пациентогодини сред 2 828 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 5,1 месеца за Humira и 4,0 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 9,7(6,6; 14,3) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira, пациенти и 5,1 (2,4; 10,7) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,6 (1,2; 5,5) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,7 (0,1; 5,2) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е била 0,7 (0,2; 3,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 1,5 (0,4; 5,8) 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 3,4 години, обхващащи 5 727 пациенти и повече от 24 568 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,8 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на

кожен рак е приблизително 10,3 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,4 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 кожата е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Съобщените честоти за немеланомните форми на кожата 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 псориазисен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупусоподобен 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 псориазисен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани Фаза 3 клинични проучвания на Humira при пациенти с плаков псориазис, с контролен период в рамките на 12 до 24 седмици, повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) настъпва при 1,8% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,8% 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 $ALT \geq 3 \times ULN$ 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 $ALT \geq 3 \times ULN$ 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 $ALT \geq 3 \times ULN$ (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 $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) при 2,6% от пациентите, като те всички са били изложени на съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

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/б-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/б-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: селективни имunosупресивни агенти. 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 IC₅₀ 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 и улцерозен колит 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 TNF α . Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

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 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.

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 3.

Таблица 3
Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания
(процент пациенти)

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

^a Проучване I на РА в 24 седмица, проучване II на РА в 26 седмица и проучване III на РА в 24 и 52 седмици
⁶ 40 mg Humira прилагани през седмица
^b 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 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 4).

Таблица 4
Отговори по ACR в проучване V на РА
(процент пациенти)

Отговор	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	p-стойност ^a	p-стойност ^b	p-стойност ^B
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
^a 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. ^B p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията Humira и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.						

В Седмица 52, 42,9% от пациентите, които са получавали комбинирана терапия с Humira/метотрексат са достигнали клинична ремисия ($DAS28 < 2,6$) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с 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 ($p = 0,447$).

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 5).

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 5
Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

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

^aметотрексат

^b95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и Humira

^cвъз основа на ранков анализ

^dJoint 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 6).

Таблица 6
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)	р- стойност ^а	р- стойност ^б	р- стойност ^в
Общ резултат по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^а р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с 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 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%, $p < 0,001$).

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 подобрене в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано в Седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на прилагане на Humira във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и със статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

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

В проучване V на РА, подобрието 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.

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 ($\leq 0,2$ mg /kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти са приемали 24 mg/m² до максимум от 40 mg 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/m² до максимум от 40 mg, или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо 30% влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, в ≥ 2 активни стави и надхвърлящо 30% подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение.

Таблица 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 ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^b
Медианно време до изостряне на заболяването	>32 седмици	20 седмици	>32 седмици	14 седмици

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

^b p = 0,015

^b p = 0,031

Сред повлияните в Седмица 16 (n=144), педиатричните отговори 30/50/70/90 по ACR са се задържали в продължение на до шест години във фаза OLE при пациентите, които са приемали 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/m² телесна повърхност (BSA) до максимум от 20 mg всяка втора седмица, в продължение на поне 24 седмици. Повечето пациенти, по време на проучването са използвали MTX, като по-рядко се съобщава за 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, двойно-сляпо 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/m² 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/m² 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. Подобриенето в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до Седмица 52 на клиничното изпитване. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобриение 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 - ИАЗАСБ [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 едновременно 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 (ОАС) (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 подобриение 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 9).

Таблица 9
Отговор на лечението при плацебо-контролирано проучване на АС – Проучване I
Намаляване на признаците и симптомите

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

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

^a Оценки при анкилозираш спондилит

^b Индекс за активност на заболяването анкилозираш спондилит по Бат

Пациентите, лекувани с Humira, са имали статистически значимо подобрене в Седмица 12, което е поддържано до Седмица 24, както според SF36, така и според Въпросника за качеството на живот на пациенти с анкилозираш спондилит – ВКЖПАС [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 анкилозираш спондилит.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Humira 40 mg през седмица е била оценена при 185 пациенти в едно рандомизирано, 12-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с активен аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозираш 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%) от пациентите са лекувани едновременно 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 подобрене на признаците и симптомите на активен аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни, при пациенти, лекувани с Humira, в сравнение с плацебо (Таблица 10).

Таблица 10

Резултати за ефикасност при плацебо-контролирано проучване на аксиален спондилоартрит - намаляване на признаците и симптомите

Двойносляпо проучване Отговор в Седмица 12	Плацебо N=94	Humira N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS частична ремисия	5%	16%*
BASDAIb 50	15%	35%**

a ASAS = Оценка на Международно Дружество по Спондилоартрит
b Bath индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит
***, **, * Статистически значимо съответно, при $p < 0,001$, $< 0,01$ и $< 0,05$, за всички сравнения между Humira и плацебо.

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.

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 11
Отговори по ACR в плацебо-контролирани проучвания на псориатичен артрит
(процент пациенти)

Отговор	Проучване I на ПсА		Проучване II на ПсА	
	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 едновременно 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), $0,8 \pm 2,5$ в групата на плацебо (в Седмица 24), в сравнение с $0,0 \pm 1,9$; (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 подобрене на физичните функции, оценено по HAQ и Кратката форма на изследването върху здравето (SF 36), в сравнение с пациентите на плацебо, на седмица 24. Подобряването на физичните функции е продължило и през откритото продължение до Седмица 136.

Псориазис

Безопасността и ефективността на Humira са проучени при възрастни пациенти с хроничен псориазис с плаки ($\geq 10\%$ BSA засягане и Псориатична област и Индекс на тежест (PASI) ≥ 12 или ≥ 10), които са били кандидати за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, 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 подобрене 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 вариал 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 \geq PASI 50 отговор в 8 и/или 12 седмица, не е допуснато по-нататъшно увеличаване на дозата. Във всички групи на лечение, на изходно ниво средният резултат по PASI е бил 19,7, а PGA резултатът на изходно ниво е вариал от "лек" (<1%) до "умерен" (48%) до "тежък" (46%) до "много тежък" (6%).

Пациентите, участващи във всички Фаза 2 и Фаза 3 проучвания на псориазис, са били оценени като подходящи за включване в откритото продължение на проучването, при което са получавали 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 12 и 13).

Таблица 12
Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати за ефикасност в Седмица 16

	Плацебо N=398 N(%)	Humira 40 mg през седмица N=814 N(%)
\geqPASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: отчетлив /минимален	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Процент на пациентите достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой		
^b $p < 0,001$ Humira спрямо плацебо		

Таблица 13
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) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{b, r}
PGA: отчетлив /минимален	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 Humira спрямо плацебо			
^b p<0,001 Humira спрямо метотрексат			
^B p<0,01 Humira спрямо плацебо			
^r 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 физическия 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%, и оценени в Седмица 12 след повишаване на дозата, 93/349 (26,6%) от пациентите са достигнали отговор 75 по PASI.

Проучване III на псориазис (REACH) сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо плацебо при 71 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]).

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. Едновременно са допускани постоянни дози от аminosалицилати, 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 14 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

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

	Проучване I на CD: пациенти, 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 15. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

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

Таблица 15
Поддръжне 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 отговарят до Седмица 12, в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати предполагат, че за някои пациенти, при които няма отговор до Седмица 4 има положителен ефект от продължителната поддържаща терапия през Седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не води до значимо по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

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

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD, статистически значимо подобрене в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителна болест на червата (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) е достигнато в Седмица 4 при пациентите, рандомизирани на 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 16.

Таблица 16		
Поддържаща схема		
Тегло на пациента	Ниска доза	Стандартна доза
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

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

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 17. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 18.

Таблица 17			
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 18			
Педиатрично проучване на CD			
Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата			
	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица	Ниска Доза 20/10 mg през седмица	P стойност¹
Прекратили кортикостероидите	N= 33	N=38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N=60	N=57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N=15	N=21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

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

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

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

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

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

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози Humira са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (резултат/скор по Мауо 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 Мауо ≤ 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 проучване UC-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 19.

Таблица 19
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%	13%*
	(N=140)	(N=150)
Седмица 8 и 52		
Продължителен отговор	12%	24%**
Продължителна ремисия	4%	8%*
Продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

Клинична ремисия е с резултат по Mayo ≤ 2 , без подрезултат > 1 ;

Клиничният отговор представлява понижение спрямо изходното ниво на скората по Mayo с ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ плюс понижение на субскората за ректално кървене [RBS] ≥ 1 или абсолютен RBS, равен на 0 или 1;

* $p < 0,05$ за 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 скората по въпросника за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ).

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 едновременно 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 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 едновременно 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 псориазис, анти-адалимумаб антитела са установени при 38 от 376 пациенти (10%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали едновременно 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 едновременно 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 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 пациенти с псориазис, анти-адалимумаб антитела са установени при 77 от 920 участници (8,4%), лекувани с адалимумаб като монотерапия.

При 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%).

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 освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Humira във всички подгрупи на педиатричната популация при ревматоиден артрит, псориазис и анкилозиращ спондилит (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

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 информацията относно употребата 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 вариал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е вариал между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е вариала от 31 до 96% от тази в серума.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в равновесното състояние са били около 5 $\mu\text{g/ml}$ (без едновременно прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 $\mu\text{g/ml}$ (при едновременно 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 $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (102% CV) при адалимумаб без едновременно приложение на метотрексат и $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (47,7% CV) при едновременно 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 $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ (101% CV) при адалимумаб без едновременно приложение на метотрексат и $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (71,2% CV) при едновременно 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 $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ при адалимумаб без едновременно приложение на метотрексат и $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$ при едновременно приложение на метотрексат.

При пациенти с псориазис, средната най-ниска концентрация в стационарното състояние е била 5 $\mu\text{g/ml}$ 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 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 $15,7 \pm 6,6$ µg/ml за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и $10,6 \pm 6,1$ µg/ml за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

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

При пациенти с улцерозен колит, 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.

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). Humira не е проучван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

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

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

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

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Numira 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

Numira 40 mg инжекционен разтвор в еднократна предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) със стопер на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер) за употреба от пациенти.

Опаковки с:

- 1 блистер с 1 предварително напълнена спринцовка (0,8 ml стерилен разтвор) и 1 тампон с алкохол.
- 1 блистер с 2 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон с алкохол.
- 1 блистер с 4 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон с алкохол.
- 1 блистер с 6 предварително напълнени спринцовки (0,8 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон с алкохол.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Humira 40 mg инжекционен разтвор не съдържа консерванти. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

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

{ММ/ГГГГ}

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 с предпазител на иглата

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка еднократна доза в предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бистър инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата

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 хроничен псориазис с плаки при възрастни пациенти, които не се повлияват или които имат противопоказания или непоносимост към друга системна терапия, включваща циклоспорин, метотрексат или PUVA.

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 имunosупресор 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 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, кортикостероид и 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.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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. 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).

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като еднократна 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 глюкокортикостероиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства или аналгетици. По отношение на комбинацията с други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти освен метотрексат, вижте точки 4.4. и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, при които отговорът към терапията с Humira е понижен, могат да имат полза от увеличение на честотата на дозиране до 40 mg адалимумаб ежеседмично.

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 същата степен на клиничен отговор и подобен профил на безопасност, както преди прекъсване на лечението.

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

Препоръчителната доза 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.

За всички по-горе посочени индикации, 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.

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.

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 (дозата може да се приложи като четири инжекции в рамките на един ден или като две инжекции на ден в рамките на 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, може да имат полза от повишаване на честотата на дозиране до 40 mg Humira всяка седмица.

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

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg в Седмица 0 (дозата може да бъде приложена като четири инжекции в един ден или като две инжекции дневно, 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, може да имат полза от повишаване на честотата на дозиране до 40 mg Humira всяка 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.

Хора в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Увредена бъбречна и/или чернодробна функция

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

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит –от 2 до 12-годишна възраст

Препоръчителната доза Humira при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст 2-12 години, е 24 mg/m² телесна повърхност до максимална единична доза от 20 mg адалимумаб (за пациенти на възраст 2-<4) и до максимална единична доза от 40 mg адалимумаб (за пациенти на възраст 4-12), прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Обемът на инжекцията се избира на базата на ръста и теглото на пациента (таблица 1). Един флакон от 40 mg за педиатрична употреба е на разположение на пациентите, които се нуждаят от прилагане на по-малко от пълната доза от 40 mg.

Таблица 1. Доза на Humira в милилитри (ml) според ръста и теглото на пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Ръст (cm)	Общо телесно тегло (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0,2	0,3	0,3	0,3									
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4							
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5					
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130		0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140		0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170				0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180					0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

*Максималната единична доза е 40 mg (0,8 ml)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит –на възраст над 13 години

При пациенти на възраст над 13 години, се прилага доза от 40 mg през седмица, независимо от телесната повърхност.

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 <2 години при това показание.

Артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза на Humira при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на 6-годишна възраст и по-големи е 24 mg/m² телесна повърхност до максимална еднократна доза от 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица посредством подкожна инжекция. Обемът за инжектиране се подбира въз основа на ръста и теглото на пациентите (Таблица 1).

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

Педиатричен псориазис

Безопасността и ефективността на Humira при деца на възраст 4-17 години не са установени. Няма налични данни. Няма съответно приложение на Humira при деца на възраст <4 години при това показание.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло < 40 kg:

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при педиатрични пациенти с тежка форма на болестта на Crohn е 40 mg в Седмица 0, последвани от 20 mg в Седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 80 mg в Седмица 0 (дозата може да се приложи като две инжекции в рамките на един ден), 40 mg в Седмица 2, със съзнанието, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза.

След индукционното лечение, препоръчителната доза е 20 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Някои пациенти, при които отговорът към терапията е незадоволителен, могат да имат полза от повишаване на честотата на прилагане до 20 mg Humira всяка седмица.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло \geq 40 kg:

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при педиатрични пациенти с 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 (дозата може да се приложи като четири инжекции в рамките на един ден или като две инжекции на ден в рамките на два последователни дни), 80 mg в Седмица 2, 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. Някои пациенти, при които отговорът към терапията е незадоволителен могат да имат полза от повишаване на честотата на прилагане до 40 mg Humira всяка 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 при това показание.

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 <4 години при това показание.

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит включително анкилозиращ спондилит

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

Начин на приложение

Humira се прилага чрез подкожно инжектиране. Пълни инструкции за употреба са дадени в листовката за пациента.

Един флакон от 40 mg за педиатрична употреба е на разположение на пациентите, които се нуждаят от прилагане на по-малко от пълната доза от 40 mg.

4.3 Противопоказания

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

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

С цел да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име 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 локализиращи 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 упражняват 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 имunosупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции:

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

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-, НК-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

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

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

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено 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 инфекцията 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 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 лупусоподобен 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 (3,5%) 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 псориазичен 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 ѝ 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

Бременност

Има ограничени клинични данни за експозиция на Humira по време на бременност.

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

Поради инхибиране на TNF α , прилаганият по време на бременност адалимумаб може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Прилагането на адалимумаб не се препоръчва по време на бременност.

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 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

Не е известно дали адалимумаб се екскретира в кърмата или се абсорбира системно след поглъщане.

Тъй като човешките имуноглобулини се екскретират в млякото, обаче, жените не трябва да кърмят в продължение на поне пет месеца след последното лечение с Humira.

Фертилитет

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

Жени с детероден потенциал, контрацепция при мъже и жени

На жени с детероден потенциал силно се препоръчва да употребяват подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат употребата ѝ в продължение на поне пет месеца след последното лечение с Humira.

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

Humira е изследван в основни контролирани и отворени проучвания при 8198 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), псориазис, псориатичен артрит, болест на Crohn, улцерозен колит и псориазис. Основните контролирани проучвания обхващат 5343 пациенти, получаващи Humira, и 3148 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 6,1% при пациентите, приемащи Humira и 5,7% при пациентите, лекувани с контрола.

Резюме на профила на безопасност

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

Докладвани са сериозни нежелани реакции за 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

Нежелани лекарствени реакции при педиатрични пациенти

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 системно-органични класове и честота (много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$, редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ и с неизвестна честота – от наличните данни не може да бъде направена оценка) в таблица 2 по-долу. 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 астериск (*) в колоната за Системно-органични класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 2
Нежелани реакции

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

	Чести	<p>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.</p>
	Нечести	<p>неврологични инфекции (включително вирусен менингит) опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиоидомикоза, хистоплазмоза и инфекция причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>), бактериални инфекции, очни инфекции, дивертикулит¹⁾</p>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)*	Чести	<p>рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) доброкачествени неоплазми</p>
	Нечести	<p>лимфом**, неоплазми на плътните (масивни) органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**</p>
	Редки	<p>левкемия¹⁾</p>

	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, <i>sicca syndrome</i> (сухота в устата)
	Нечести	панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	перфорация на червата ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	повишение на чернодробните ензими
	Нечести	холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	хепатит реактивация на хепатит В ¹⁾ автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	чернодробна недостатъчност ¹⁾
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ уртикария, поява на 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⁾
	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 кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново 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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 13,6% от пациентите, лекувани с Numira, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение с 7,6% 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 1,52 на пациенто-година при пациентите, лекувани с Humira и 1,45 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола. Инфекциите са били предимно назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит и инфекция на пикочните пътища. 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 хистоплазма, 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 лимфопрлиферативни 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 258,9 пациентогодини по време на клинично проучване с Humira при педиатрични пациенти с болест на Crohn.

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, псориазис, болестта на Crohn и улцерозен колит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,0 (3,7; 9,8) на 1 000 пациентогодини сред 4 622 лекувани с Humira пациенти *спрямо* честота от 5,1 (2,4; 10,7) на 1 000 пациентогодини сред 2 828 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 5,1 месеца за Humira и 4,0 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 9,7 (6,6; 14,43) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira, пациенти и 5,1 (2,4; 10,7) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,6 (1,2; 5,5) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,7 (0,1; 5,2) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е била 0,8 (0,2; 3,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 1,5 (0,4; 5,8) 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 3,4 години, обхващащи 5 727 пациенти и повече от 24 568 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,8 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на

кожен рак е приблизително 10,3 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,4 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 кожата е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Съобщените честоти за немеланомните форми на кожата 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 псориазисен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупусоподобен 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 псориазисен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани Фаза 3 клинични проучвания на Humira при пациенти с плаков псориазис, с контролен период в рамките на 12 до 24 седмици, повишаване на $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) настъпва при 1,8% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,8% 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 $ALT \geq 3 \times ULN$ 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 $ALT \geq 3 \times ULN$ 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 $ALT \geq 3 \times ULN$ (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 $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) при 2,6% от пациентите, като те всички са били изложени на съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

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 аутоимунен хепатит при пациенти, получаващи адалимумаб.

Едновременното 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: селективни имunosупресивни агенти. 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 IC₅₀ 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 (C-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 и улцерозен колит 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 TNF α . Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

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 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, хидрохлороквин, 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.

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 3.

Таблица 3
Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания
(процент пациенти)

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

^a Проучване I на РА в 24 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

^b 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 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 4).

Таблица 4
Отговори по ACR в проучване V на РА
(процент пациенти)

Отговор	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	р-стойност ^a	р-стойност ^b	р-стойност ^b
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
^a р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney. ^b р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney. ^b р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията Humira и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.						

В Седмица 52, 42,9% от пациентите, които са получавали комбинирана терапия с Humira/метотрексат са достигнали клинична ремисия ($DAS28 < 2,6$) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с 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 ($p = 0,447$).

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 5).

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 5
Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

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

^aметотрексат

^b95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и Humira

^cвъз основа на ранков анализ

^fJoint 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 6).

Таблица 6
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)	р- стойност ^а	р- стойност ^б	р- стойност ^в
Общ резултат по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^а р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с 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 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%, $p < 0,001$).

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 подобрене в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано в Седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на прилагане на Humira във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и със статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

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

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Безопасността и ефикасността на Humira са оценявани 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 ($\leq 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти са приемали 24 mg/m² до максимум от 40 mg 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	Исходен 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/m² до максимум от 40 mg, или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо 30% влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, в ≥ 2 активни стави и надхвърлящо 30% подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение.

Таблица 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 ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^b
Медианно време до изостряне на заболяването	>32 седмици	20 седмици	>32 седмици	14 седмици

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

^b p = 0,015

^b p = 0,031

Сред повлияните в Седмица 16 (n=144), педиатричните отговори 30/50/70/90 по ACR са се задържали в продължение на до шест години във фаза OLE при пациентите, които са приемали 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/m² телесна повърхност (BSA) до максимум от 20 mg всяка втора седмица, в продължение на поне 24 седмици. Повечето пациенти, по време на проучването са използвали MTX, като по-рядко се съобщава за 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, двойно-сляпо 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/m² 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/m² 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. Подобриенето в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до Седмица 52 на клиничното изпитване. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобриение 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 - ИАЗАСБ [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 едновременно 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 (ОАС) (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 подобриение 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, като е бил поддържан през всичките 24 седмици (таблица 9).

Таблица 9
Отговор на лечението при плацебо-контролирано проучване на АС – Проучване I
Намаляване на признаците и симптомите

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

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

^a Оценки при анкилозираш спондилит

^b Индекс за активност на заболяването анкилозираш спондилит по Бат

Пациентите, лекувани с Humira, са имали статистически значимо подобрене в Седмица 12, което е поддържано до Седмица 24, както според SF36, така и според Въпросника за качеството на живот на пациенти с анкилозираш спондилит – ВКЖПАС [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 анкилозираш спондилит.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Humira 40 mg през седмица е била оценена при 185 пациенти в едно рандомизирано, 12-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с активен аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозираш 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%) от пациентите са лекувани едновременно 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 подобрене на признаците и симптомите на активен аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни, при пациенти, лекувани с Humira, в сравнение с плацебо (Таблица 10).

Таблица 10

Резултати за ефикасност при плацебо-контролирано проучване на аксиален спондилоартрит - намаляване на признаците и симптомите

Двойносляпо проучване Отговор в Седмица 12	Плацебо N=94	Humira N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS частична ремисия	5%	16%*
BASDAIb 50	15%	35%**

a ASAS = Оценка на Международно Дружество по Спондилоартрит
b Bath индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит
***, **, * Статистически значимо съответно, при $p < 0,001$, $< 0,01$ и $< 0,05$, за всички сравнения между Humira и плацебо.

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.

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 11
Отговори по ACR в плацебо-контролирани проучвания на псориаатичен артрит
(процент пациенти)

Отговор	Проучване I на ПсА		Проучване II на ПсА	
	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 едновременно лечение с метотрексат.

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

В проучванията за псориаатичен 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), $0,8 \pm 2,5$ в групата на плацебо (в Седмица 24), в сравнение с $0,0 \pm 1,9$; (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 подобрене на физичните функции, оценено по HAQ и Кратката форма на изследването върху здравето (SF 36), в сравнение с пациентите на плацебо, на седмица 24. Подобряването на физичните функции е продължило и през откритото продължение до Седмица 136.

Псориазис

Безопасността и ефективността на Humira са проучени при възрастни пациенти с хроничен псориазис с плаки ($\geq 10\%$ BSA засягане и Псориаатична област и Индекс на тежест (PASI) ≥ 12 или ≥ 10), които са били кандидати за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, 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 подобрене 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 вариал 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 \geq PASI 50 отговор в 8 и/или 12 седмица, не е допуснато по-нататъшно увеличаване на дозата. Във всички групи на лечение, на изходно ниво средният резултат по PASI е бил 19,7, а PGA резултатът на изходно ниво е вариал от “лек”(<1%) до “умерен”(48%) до “тежък” (46%) до “много тежък”(6%).

Пациентите, участващи във всички Фаза 2 и Фаза 3 проучвания на псориазис, са били оценени като подходящи за включване в откритото продължение на проучването, при което са получавали 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 12 и 13).

Таблица 12
Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати за ефикасност в Седмица 16

	Плацебо N=398 N(%)	Humira 40 mg през седмица N=814 N(%)
\geqPASI 75^a	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
^a Процент на пациентите достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой		
^б $p < 0,001$ Humira спрямо плацебо		

Таблица 13
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) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{b, r}
PGA: отчетлив /минимален	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 Humira спрямо плацебо			
^b p<0,001 Humira спрямо метотрексат			
^B p<0,01 Humira спрямо плацебо			
^r 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 физическия 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%, и оценени в Седмица 12 след повишаване на дозата, 93/349 (26,6%) от пациентите са достигнали отговор 75 по PASI.

Проучване III на псориазис (REACH) сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо плацебо при 71 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 началната 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]).

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. Едновременно са допускани постоянни дози от аminosалицилати, 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 (намаление на CDAI ≥ 70) в Седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в Седмица 4. Кортикостероиди конуса е разрешено след Седмица 8.

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

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

	Проучване I на CD: пациенти, 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 15. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

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

Таблица 15
Поддръжне 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 отговарят до Седмица 12, в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати предполагат, че за някои пациенти, при които няма отговор до Седмица 4 има положителен ефект от продължителната поддържаща терапия през Седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не води до значимо по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

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

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD, статистически значимо подобрене в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителна болест на червата (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) е достигнато в Седмица 4 при пациентите, рандомизирани на 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 16.

Таблица 16		
Поддържаща схема		
Тегло на пациента	Ниска доза	Стандартна доза
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

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

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 17. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 18.

Таблица 17			
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 18			
Педиатрично проучване на CD			
Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата			
	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица	Ниска Доза 20/10 mg през седмица	P стойност¹
Прекратили кортикостероидите	N= 33	N=38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N=60	N=57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N=15	N=21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p стойност за Стандартната доза спрямо Ниската доза.

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

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

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

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

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози Humira са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (резултат/скор по Мауо 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 Мауо ≤ 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 проучване UC-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 19.

Таблица 19
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%	13%*
	(N=140)	(N=150)
Седмица 8 и 52		
Продължителен отговор	12%	24%**
Продължителна ремисия	4%	8%*
Продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

Клинична ремисия е с резултат по Мауо ≤ 2 , без подрезултат > 1 ;

Клиничният отговор представлява понижаване спрямо изходното ниво на скората по Мауо с ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ плюс понижаване на субскората 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 предшествваща 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 предшествваща 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 Мауо.

Честота на хоспитализация

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

Качество на живот

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

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 едновременно 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) пациенти, 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 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 едновременно 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 псориазис, анти-адалимумаб антитела са установени при 38 от 376 пациенти (10%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали едновременно 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 едновременно 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 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 пациенти с псориазис, анти-адалимумаб антитела са установени при 77 от 920 участници (8,4%), лекувани с адалимумаб като монотерапия.

При 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%).

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 освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Humira във всички подгрупи на педиатричната популация при ревматоиден артрит, псориазис и анкилозиращ спондилит (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

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 употребата 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 вариал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е вариал между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е вариала от 31 до 96% от тази в серума.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в равновесното състояние са били около 5 $\mu\text{g/ml}$ (без едновременно прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 $\mu\text{g/ml}$ (при едновременно 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 $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (102% CV) при адалимумаб без едновременно приложение на метотрексат и $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (47,7% CV) при едновременно 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 $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ (101% CV) при адалимумаб без едновременно приложение на метотрексат и $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (71,2% CV) при едновременно 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 $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ при адалимумаб без едновременно приложение на метотрексат и $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$ при едновременно приложение на метотрексат.

При пациенти с псориазис, средната най-ниска концентрация в стационарното състояние е била 5 $\mu\text{g/ml}$ 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 педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в открито проучване в Седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло от 40 kg. В Седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица) в групи на поддържащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната стойност (\pm SD) на най-ниските концентрации на серумния адалимумаб, постигнати в Седмица 4 са $15,7 \pm 6,6$ µg/ml за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и $10,6 \pm 6,1$ µg/ml за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

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

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). Humira не е проучван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

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

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

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

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Numira 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

Numira 40 mg инжекционен разтвор в еднократна предварително напълнена спринцовка (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 1 със стопер 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 с алкохол

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Numira 40 mg инжекционен разтвор не съдържа консерванти. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/006

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

{ММ/ГГГГ}

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 в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка еднократна доза в предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бистър инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Humira в комбинация с метотрексат е показана 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 хроничен псориазис с плаки при възрастни пациенти, които не се повлияват или които имат противопоказания или непоносимост към друга системна терапия, включваща циклоспорин, метотрексат или PUVA.

Болест на Crohn

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Humira е показан за лечение на 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, кортикостероид и 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.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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. 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).

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като еднократна 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 глюкокортикостероиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства или аналгетици. По отношение на комбинацията с други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти освен метотрексат, вижте точки 4.4. и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, при които отговорът към терапията с Humira е понижен, могат да имат полза от увеличение на честотата на дозиране до 40 mg адалимумаб ежеседмично.

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 същата степен на клиничен отговор и подобен профил на безопасност, както преди прекъсване на лечението.

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

Препоръчителната доза 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.

За всички по-горе посочени индикации, 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.

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.

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 (дозата може да се приложи като четири инжекции в рамките на един ден или като две инжекции на ден в рамките на 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, може да имат полза от повишаване на честотата на дозиране до 40 mg Humira всяка седмица.

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

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg в Седмица 0 (дозата може да бъде приложена като четири инжекции в един ден или като две инжекции дневно, 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, може да имат полза от повишаване на честотата на дозиране до 40 mg Humira всяка 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.

Хора в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Увредена бъбречна и/или чернодробна функция

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

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит –от 2 до 12-годишна възраст

Препоръчителната доза Humira при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст 2-12 години, е 24 mg/m² телесна повърхност до максимална единична доза от 20 mg адалимумаб (за пациенти на възраст 2-<4) и до максимална единична доза от 40 mg адалимумаб (за пациенти на възраст 4-12), прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Обемът на инжекцията се избира на базата на ръста и теглото на пациента (таблица 1). Един флакон от 40 mg за педиатрична употреба е на разположение на пациентите, които се нуждаят от прилагане на по-малко от пълната доза от 40 mg.

Таблица 1. Доза на Humira в милилитри (ml) според ръста и теглото на пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Ръст (cm)	Общо телесно тегло (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0,2	0,3	0,3	0,3									
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4							
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5					
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
130		0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7
140		0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170				0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180					0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*

*Максималната единична доза е 40 mg (0,8 ml)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит –на възраст над 13 години

При пациенти на възраст над 13 години, се прилага доза от 40 mg през седмица, независимо от телесната повърхност.

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 <2 години при това показание.

Артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза на Humira при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на 6-годишна възраст и по-големи е 24 mg/m² телесна повърхност до максимална еднократна доза от 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица посредством подкожна инжекция. Обемът за инжектиране се подбира въз основа на ръста и теглото на пациентите (Таблица 1).

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

Педиатричен псориазис

Безопасността и ефективността на Humira при деца на възраст 4-17 години не са установени. Няма налични данни. Няма съответно приложение на Humira при деца на възраст <4 години при това показание.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло < 40 kg:

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при педиатрични пациенти с тежка форма на болестта на Crohn е 40 mg в Седмица 0, последвани от 20 mg в Седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 80 mg в Седмица 0 (дозата може да се приложи като две инжекции в рамките на един ден), 40 mg в Седмица 2, със съзнанието, че рискът от нежелани лекарствени събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза.

След индукционното лечение, препоръчителната доза е 20 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Някои пациенти, при които отговорът към терапията е незадоволителен, могат да имат полза от повишаване на честотата на прилагане до 20 mg Humira всяка седмица.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло \geq 40 kg:

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при педиатрични пациенти с 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 (дозата може да се приложи като четири инжекции в рамките на един ден или като две инжекции на ден в рамките на два последователни дни), 80 mg в Седмица 2, 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. Някои пациенти, при които отговорът към терапията е незадоволителен могат да имат полза от повишаване на честотата на прилагане до 40 mg Humira всяка 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 при това показание.

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 <4 години при това показание.

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит включително анкилозиращ спондилит

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

Начин на приложение

Humira се прилага чрез подкожно инжектиране. Пълни инструкции за употреба са дадени в листовката за пациента.

Един флакон от 40 mg за педиатрична употреба е на разположение на пациентите, които се нуждаят от прилагане на по-малко от пълната доза от 40 mg.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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

С цел да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име 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 Humiḡa при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или с подлежащи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имunosупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции:

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

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 Humiḡa. Докладвани са случаи на белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на лечението с Humiḡa всички пациенти трябва да се оценят както за активна, така и за неактивна ("латентна") туберкулозна инфекция. Тази оценка трябва да включва подробна медицинска оценка на пациентите с анамнеза за туберкулоза или възможна предхождаща експозиция на хора с активна туберкулоза и предхождаща и/или настояща имunosупресивна терапия. При всички пациенти трябва да се проведат съответните скринингови изследвания, т.е. туберкулинов кожен тест и рентгенография на гръден кош (може да се приложат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези изследвания и резултатите от тях да бъдат записани в 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 Humiḡa 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 Humiḡa, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Humiḡa 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 упражняват повишено внимание при обмисляне прилагането на Humira при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната 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-, НК-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

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

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

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено 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 инфекцията 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 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 лупусоподобен 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 (3,5%) 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 ѝ 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

Бременност

Има ограничени клинични данни за експозиция на Humira по време на бременност.

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

Поради инхибиране на TNF α , прилаганият по време на бременност адалимумаб може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Прилагането на адалимумаб не се препоръчва по време на бременност.

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 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

Не е известно дали адалимумаб се екскретира в кърмата или се абсорбира системно след поглъщане.

Тъй като човешките имуноглобулини се екскретират в млякото, обаче, жените не трябва да кърмят в продължение на поне пет месеца след последното лечение с Humira.

Фертилитет

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

Жени с детероден потенциал, контрацепция при мъже и жени

На жени с детероден потенциал силно се препоръчва да употребяват подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат употребата ѝ в продължение на поне пет месеца след последното лечение с Humira.

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

Humira е изследван в основни контролирани и отворени проучвания при 8198 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), псориазис, болест на Crohn, улцерозен колит и псориазис. Основните контролирани проучвания обхващат 5343 пациенти, получаващи Humira, и 3148 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 6,1% при пациентите, приемащи Humira и 5,7% при пациентите, лекувани с контрола.

Резюме на профила на безопасност

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

Докладвани са сериозни нежелани реакции за 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

Нежелани лекарствени реакции при педиатрични пациенти

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 системно-органни класове и честота (много чести $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$, редки $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$ и с неизвестна честота – от наличните данни не може да бъде направена оценка) в таблица 2 по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системно-органни класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 2
Нежелани реакции

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

		фарингит, назофарингит и херпес-вирусна пневмония)
	Чести	системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип), интестинални инфекции (включително вирусен гастроентерит), инфекции на кожата и меките тъкани (включително паронихия, целулит, импетиго, некротизиращ фасциит и херпес зостер), инфекции на ухото, инфекции на устната кухина (включително херпес симплекс, херпес на устната кухина и инфекции на зъбите), инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), гъбични инфекции, ставни инфекции,
	Нечести	неврологични инфекции (включително вирусен менингит) опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиоидомикоза, хистоплазмоза и инфекция причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>), бактериални инфекции, очни инфекции, дивертикулит ¹⁾
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (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, <i>sicca syndrome</i> (сухота в устата)
	Нечести	панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	перфорация на червата ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	повишение на чернодробните ензими
	Нечести	холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	хепатит реактивация на хепатит В ¹⁾ автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	чернодробна недостатъчност ¹⁾
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ уртикария, поява на 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⁾

	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 кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново 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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 13,6% от пациентите, лекувани с Humira, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение с 7,6% 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 1,52 на пациенто-година при пациентите, лекувани с Humira и 1,45 на пациенто-година при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола. Инфекциите са били предимно назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит и инфекция на пикочните пътища. 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 хистоплазма, 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 лимфопрролиферативни 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 258,9 пациентогодини по време на клинично проучване с Humira при педиатрични пациенти с болест на Crohn.

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, псориазис, болестта на Crohn и улцерозен колит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,0 (3,7; 9,8) на 1 000 пациентогодини сред 4 622 лекувани с Humira пациенти *прямо* честота от 5,1 (2,4; 10,7) на 1 000 пациентогодини сред 2 828 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението от 5,1 месеца за Humira и 4,0 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 9,7(6,6; 14,43) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira, пациенти и 5,1 (2,4; 10,7) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,6 (1,2; 5,5) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 0,7 (0,1; 5,2) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите

е била 0,7 (0,2; 3,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с Humira пациенти и 1,5 (0,4; 5,8) 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 3,4 години, обхващащи 5 727 пациенти и повече от 24 568 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,8 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 10,3 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,4 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 лупусоподобен 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 Фаза 3 клинични проучвания на Humira при пациенти с плаков псориазис, с контролен период в рамките на 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 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 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 $ALT \geq 3 \times ULN$ (горната граница на нормата) при 2,6% от пациентите, като те всички са били изложени на съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

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/б-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/б-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: селективни имunosупресивни агенти. 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 IC₅₀ 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 подобрене в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

Наблюдавано е също бързо понижаване на нивата на CRP, при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит 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 TNF α . Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

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 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.

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 3.

Таблица 3
Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания
(процент пациенти)

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

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

^o 40 mg Humira прилагани през седмица

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

Във фаза III на открито разширение на проучване за РА, степента на отговора по ACR се е задържала при повечето пациенти, които са проследени в продължение на до 10 години. От 207 пациенти, 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 4).

Таблица 4
Отговори по ACR в проучване V на РА
(процент пациенти)

Отговор	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	р-стойност ^a	р-стойност ^b	р-стойност ^b
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
^a р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney. ^b р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney. ^b р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията Humira и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.						

В Седмица 52, 42,9% от пациентите, които са получавали комбинирана терапия с Humira/метотрексат са достигнали клинична ремисия (DAS28 < 2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с 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 ($p = 0,447$).

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 5).

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 5
Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

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

^aметотрексат

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

^ввъз основа на ранков анализ

^гJoint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (вж. таблица 6).

Таблица 6
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)	р- стойност ^а	р- стойност ^б	р- стойност ^в
Общ резултат по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^а р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с 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 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%, $p < 0,001$).

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 подобрене в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано в Седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на прилагане на Humira във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и със статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

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

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Безопасността и ефикасността на Humira са оценявани 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 ($\leq 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти са приемали 24 mg/m² до максимум от 40 mg 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/m² до максимум от 40 mg, или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо 30% влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, в ≥ 2 активни стави и надхвърлящо 30% подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение.

Таблица 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 ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^b
Медианно време до изостряне на заболяването	>32 седмици	20 седмици	>32 седмици	14 седмици

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

^b p = 0,015

^b p = 0,031

Сред повлияните в Седмица 16 (n=144), педиатричните отговори 30/50/70/90 по ACR са се задържали в продължение на до шест години във фаза OLE при пациентите, които са приемали 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/m² телесна повърхност (BSA) до максимум от 20 mg всяка втора седмица, в продължение на поне 24 седмици. Повечето пациенти, по време на проучването са използвали MTX, като по-рядко се съобщава за 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, двойно-сляпо 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/m² 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/m² 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. Подобриенето в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до Седмица 52 на клиничното изпитване. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

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 - ИАЗАСБ [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 едновременно 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 (ОАС) (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 подобрене 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, като е бил поддържан през всичките 24 седмици (таблица 9).

Таблица 9
Отговор на лечението при плацебо-контролирано проучване на АС – Проучване I
Намаляване на признаците и симптомите

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

***, ** Статистически значими при $p < 0,001$, $< 0,01$ за всички сравнения между Humira и плацебо на седмица 2-ра, 12-та и 24-та.

^a Оценки при анкилозираш спондилит

^b Индекс за активност на заболяването анкилозираш спондилит по Бат

Пациентите, лекувани с Humira, са имали статистически значимо подобрене в Седмица 12, което е поддържано до Седмица 24, както според SF36, така и според Въпросника за качеството на живот на пациенти с анкилозираш спондилит – ВКЖПАС [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 анкилозираш спондилит.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Humira 40 mg през седмица е била оценена при 185 пациенти в едно рандомизирано, 12-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с активен аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозираш 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%) от пациентите са лекувани едновременно 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 подобрене на признаците и симптомите на активен аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни, при пациенти, лекувани с Humira, в сравнение с плацебо (Таблица 10).

Таблица 10

Резултати за ефикасност при плацебо-контролирано проучване на аксиален спондилоартрит - намаляване на признаците и симптомите

Двойносляпо проучване Отговор в Седмица 12	Плацебо N=94	Humira N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS частична ремисия	5%	16%*
BASDAIb 50	15%	35%**

a ASAS = Оценка на Международно Дружество по Спондилоартрит
b Bath индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит
***, **, * Статистически значимо съответно, при $p < 0,001$, $< 0,01$ и $< 0,05$, за всички сравнения между Humira и плацебо.

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.

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 11
Отговори по ACR в плацебо-контролирани проучвания на псориаатичен артрит
(процент пациенти)

Отговор	Проучване I на ПсА		Проучване II на ПсА	
	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 едновременно лечение с метотрексат.

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

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

Псориазис

Безопасността и ефективността на Humira са проучени при възрастни пациенти с хроничен псориазис с плаки ($\geq 10\%$ BSA засягане и Псориаатична област и Индекс на тежест (PASI) ≥ 12 или ≥ 10), които са били кандидати за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, 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 подобрене 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 \geq PASI 50 отговор в 8 и/или 12 седмица, не е допуснато по-нататъшно увеличаване на дозата. Във всички групи на лечение, на изходно ниво средният резултат по PASI е бил 19,7, а PGA резултатът на изходно ниво е 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 12 и 13).

Таблица 12
Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати за ефикасност в Седмица 16

	Плацебо N=398 N(%)	Humira 40 mg през седмица N=814 N(%)
\geq PASI 75 ^a	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
^a Процент на пациентите достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой		
^б p< 0,001 Humira спрямо плацебо		

Таблица 13
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) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{b, r}
PGA: отчетлив /минимален	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 Humira спрямо плацебо			
^b p<0,001 Humira спрямо метотрексат			
^B p<0,01 Humira спрямо плацебо			
^r 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 физическия 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%, и оценени в Седмица 12 след повишаване на дозата, 93/349 (26,6%) от пациентите са достигнали отговор 75 по PASI.

Проучване III на псориазис (REACH) сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо плацебо при 71 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 началната 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]).

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. Едновременно са допускани постоянни дози от аminosалицилати, 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 (намаление на CDAI ≥ 70) в Седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в Седмица 4. Кортикостероиди конуса е разрешено след Седмица 8.

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

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

	Проучване I на CD: пациенти, 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 15. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

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

Таблица 15
Поддръжне 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 отговарят до Седмица 12, в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати предполагат, че за някои пациенти, при които няма отговор до Седмица 4 има положителен ефект от продължителната поддържаща терапия през Седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не води до значимо по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

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

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD, статистически значимо подобрене в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителна болест на червата (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) е достигнато в Седмица 4 при пациентите, рандомизирани на 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 16.

Таблица 16		
Поддържаща схема		
Тегло на пациента	Ниска доза	Стандартна доза
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

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

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 17. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 18.

Таблица 17			
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 18			
Педиатрично проучване на CD			
Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата			
	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица	Ниска Доза 20/10 mg през седмица	P стойност¹
Прекратили кортикостероидите	N= 33	N=38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N=60	N=57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N=15	N=21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p стойност за Стандартната доза спрямо Ниската доза.

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

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

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

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

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози Humira са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (резултат/скор по Мауо 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 Мауо ≤ 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 проучване UC-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 19.

Таблица 19
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%	13%*
	(N=140)	(N=150)
Седмица 8 и 52		
Продължителен отговор	12%	24%**
Продължителна ремисия	4%	8%*
Продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

Клинична ремисия е с резултат по Мауо ≤ 2 , без подрезултат > 1 ;

Клиничният отговор представлява понижаване спрямо изходното ниво на скората по Мауо с ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ плюс понижаване на субскората 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 предшествваща 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 предшествваща 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 Мауо.

Честота на хоспитализация

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

Качество на живот

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

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 проучванията 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 едновременно 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 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 едновременно 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 псориазис, анти-адалимумаб антитела са установени при 38 от 376 пациенти (10%), лекувани с адалимумаб. При пациентите, които не са получавали едновременно 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 едновременно 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 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 пациенти с псориазис, анти-адалимумаб антитела са установени при 77 от 920 участници (8,4%), лекувани с адалимумаб като монотерапия.

При 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%).

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 освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Humira във всички подгрупи на педиатричната популация при ревматоиден артрит, псориазис и анкилозиращ спондилит (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

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 употребата 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 вариал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е вариал между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е вариала от 31 до 96% от тази в серума.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в равновесното състояние са били около 5 $\mu\text{g/ml}$ (без едновременно прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 $\mu\text{g/ml}$ (при едновременно 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 $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (102% CV) при адалимумаб без едновременно приложение на метотрексат и $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ (47,7% CV) при едновременно 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 $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ (101% CV) при адалимумаб без едновременно приложение на метотрексат и $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ (71,2% CV) при едновременно 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 $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ при адалимумаб без едновременно приложение на метотрексат и $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$ при едновременно приложение на метотрексат.

При пациенти с псориазис, средната най-ниска концентрация в стационарното състояние е била 5 $\mu\text{g/ml}$ 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 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 $15,7 \pm 6,6$ µg/ml за пациенти ≥ 40 kg (160/80 mg) и $10,6 \pm 6,1$ µg/ml за пациенти < 40 kg (80/40 mg).

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

При пациенти с улцерозен колит, 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.

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). Humira не е проучван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

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

24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

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

Предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Numira 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

Numira 40 mg инжекционен разтвор в еднократна предварително напълнена писалка за употреба от пациенти съдържа предварително напълнена спринцовка. Спринцовката в писалката е направена от стъкло тип 1 със стопер на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки с:

- 1 предварително напълнена писалка с 1 тампон с алкохол в блистер.
- 2 предварително напълнени писалки, всяка с 1 тампон с алкохол, в блистер.
- 4 предварително напълнени писалки, всяка с 1 тампон с алкохол, в блистер.
- 6 предварително напълнени писалки, всяка с 1 тампон с алкохол, в блистер.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Humira 40 mg инжекционен разтвор не съдържа консерванти. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

{ММ/ГГГГ}

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното вещество

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
САЩ

и

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road No.2,КМ.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 производителя, отговорен 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

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван 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 минимизиране на риска).

Когато датите за подаване на периодичен актуализиран доклад за безопасност и актуализирането на ПУР съвпадат, те трябва да се подават едновременно.

• 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 Numira 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 Numira

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ДВЕ КАРТОНЕНИ КУТИИ С ПО 1 ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор за педиатрична употреба
Адалимумаб

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

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

Съдържа 2 картонени кутии, всяка само за еднократно инжектиране

Всяка картонена кутия съдържа:

- 1 флакон съдържащ 40 mg адалимумаб за педиатрична употреба
- 1 стерилна инжекционна спринцовка
- 1 стерилна игла
- 1 стерилен адаптор за флакона
- 2 тампона с алкохол

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

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). 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 Ltd
M Maidenhead
SL6 4XE
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 40 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор за педиатрична употреба
Адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

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

1 флакон съдържащ 40 mg адалимумаб за педиатрична употреба
1 стерилна инжекционна спринцовка
1 стерилна игла
1 стерилен адаптор за флакона
2 тампона с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократно приложение

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 40 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 40 mg/0,8 ml инжекция
Подкожно приложение
Адалимумаб

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 приложение

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/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

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

1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща 40 mg адалимумаб
1 тампон с алкохол

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

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократно приложение

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.
Вижте листовката за подробности за алтернативно съхранение.
Да не се замразява.
Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 40 mg

ДАНИИ, 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(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

2 предварително напълнени спринцовки, всяка съдържаща 40 mg адалимумаб
2 тампона с алкохол

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

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократно приложение

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.
Вижте листовката за подробности за алтернативно 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Humira 40 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg/0.8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4 предварително напълнени спринцовки, всяка съдържаща 40 mg адалимумаб
4 тампона с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократно приложение

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява
Вижте листовката за подробности за алтернативно 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Humira 40 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg/0.8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Адалимумаб

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

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

6 предварително напълнени спринцовки, всяка съдържаща 40 mg адалимумаб
6 тампона с алкохол

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

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократно приложение

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява
Вижте листовката за подробности за алтернативно 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Humira 40 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ ГНЕЗДОТО В ОПАКОВКАТА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация за съхранение на продукта.

Само за еднократно приложение

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

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

Humira 40 mg инжекция
Адалимумаб
Подкожно приложение

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

ДАНИИ, 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 с предпазител на иглата
Адалимумаб

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

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

1 предварително напълнена спринцовка, съдържаща 40 mg адалимумаб
1 тампон с алкохол

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

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократно приложение

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C) Да не се замразява.
Вижте листовката за подробности за алтернативно 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 Ltd
M Maidenhead
SL6 4XE
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Humira 40 mg

**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 с предпазител на иглата
Адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

Вижте листовката, за информация за условията на съхранение.
Само за еднократно приложение

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 40 mg инжекция
Адалимумаб
Подкожно приложение

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

ДАНИИ, 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(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

1 предварително напълнена писалка, съдържаща 40 mg адалимумаб
1 тампон с алкохол

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

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократно приложение

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.
Вижте листовката за подробности за алтернативно 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 Ltd
M Maidenhead
SL6 4XE
Обединено Уралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Humira 40 mg

ДАНИИ, 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(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

2 предварително напълнени писалки, всяка съдържаща 40 mg адалимумаб
2 тампона с алкохол

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

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократно приложение

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.
Вижте листовката за подробности за алтернативно 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Humira 40 mg

ДАНИИ, 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(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

4 предварително напълнени писалки, всяка съдържаща 40 mg адалимумаб
4 тампона с алкохол

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

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократно приложение

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява. Вижте листовката за подробности за алтернативно 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 Ltd
M Maidenhead
SL6 4XE
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Humira 40 mg

ДАНИИ, 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(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

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

6 предварително напълнени писалки, всяка съдържаща 40 mg адалимумаб
6 тампона с алкохол

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

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за еднократно приложение

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C-8°C). Да не се замразява.
Вижте листовката за подробности за алтернативно 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 Ltd
M Maidenhead
SL6 4XE
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Humira 40 mg

**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 Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. ДРУГО

Вижте листовката, за информация за условията на съхранение.

Само за еднократно приложение

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

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

Humira 40 mg инжекция
Адалимумаб
Подкожно приложение

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

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 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор за педиатрична употреба
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 единствено и 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 - селективно имунопотискащо средство. Humira е предназначен за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца на възраст между 2-17 години, артрит, свързан с ентезит, при деца на възраст 6-17 години и болест на Крон при деца на възраст 6-17 години. Това е лекарство, което намалява възпалителния процес при тези заболявания. Активното вещество, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло, произведено от клетъчни култури. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и се свързват с други специфични протеини. Адалимумаб се свързва със специфичен протеин (туморен некротичен фактор или TNF α), който е наличен в повишени нива при възпалителни заболявания като полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, артрит, свързан с ентезит и болест на Крон.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Humira се прилага за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит. Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания. Първоначално при Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако Вашето дете не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, на него ще му бъде назначен Humira за лечение на полиартикуларния ювенилен идиопатичен артрит или артрит, свързан с ентезит.

Болест на Крон при педиатрични пациенти

Болестта на Крон е възпалително заболяване на стомашно-чревния тракт. Humira е показан за лечение на болестта на Крон при деца на възраст от 6 до 17 години. Първоначално на Вашето дете ще бъдат прилагани други лекарства. Ако детето Ви не се повлияе достатъчно добре от

тези лекарства, на него/нея ще му бъде назначена Humira за намаляване на признаците и симптомите на болестта на Крон.

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 уведомите 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 уведомите 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.
- 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, моля, 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 уведомите 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 уведомите 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 уведомете 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 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) . 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 уведомите 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 демиелинизиращо заболяване като мултипла склероза, Вашият лекар ще реши дали е необходимо то да прилага Humira.
- 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 уведомите лекарят и другите медицински специалисти на Вашето дете, 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 уведомите 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, организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото на детето Ви да се бори с инфекциите или да помагат спирането на кръвенето. 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, уведомете Вашия лекар.

- При пациенти с един особен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест, 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.

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 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 активното вещество анакинра или абатацепт. Ако имате въпроси, моля, попитайте Вашия лекар.

Humira с храна и напитки

Тъй като Humira се инжектира под кожата (подкожно приложение), храните и напитките не би трябвало да повлияят действието на Humira.

Бременност и кърмене

Ефектите на Humira при бременни жени не са известни. Ето защо не се препоръчва употребата на Humira при бременни жени. Вашето дете трябва да бъде посъветвано да не забременява и да използва подходящи противозачатъчни средства докато прилага Humira и в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira. Ако детето Ви забременее, посъветвайте се с Вашия лекар.

Не е известно дали адалимумаб преминава в майчината кърма.

Ако Вашето дете е кърмеща майка, тя трябва да спре кърменето по време на лечението с Humira и в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira. Ако сте приемали Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция. Важно е, да информирате лекаря 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 вижте частта за ваксинация).

Ако мислите, че можете да сте бременна, или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате това лекарство.

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.

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.

Деца с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната доза Humira за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, на възраст от 2 до 12 години, зависи от ръста и теглото на Вашето дете.

Препоръчителната доза Humira за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, на възраст от 13 до 17 години, е 40 mg през седмица.

Деца с артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза на Humira при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години зависи от ръста и теглото на детето.

Деца и юноши с болест на Крон

Деца или юноши с тегло по-малко от 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 в 1 ден), последвана от 40 mg, две седмици по-късно.

След това, обичайната доза е 20 mg всяка втора седмица. В зависимост от отговора на детето Ви, лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца или юноши с тегло 40 kg или повече:

Обичайната схема на прилагане е 80 mg 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 първоначално (4 инжекции в 1 ден или 2 инжекции на ден за два последователни дни), последвано от 80 mg, две седмици по-късно.

След това, обичайната доза е 40 mg на всеки две седмици. В зависимост от отговора на детето Ви, лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на дозата до 40 mg всяка седмица.

За пациентите, на които е предписана пълната доза от 40 mg Humira, са налични и 40 mg писалка и 40 mg предварително напълнена спринцовка.

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 самоинжектиране и за количеството, което да приложите на детето си. Не се опитвайте сами да инжектирате детето си преди да сте се уверили, че сте разбрали как да пригответе 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** употребявайте нищо от опаковката след датата обозначена на кутията.
- Поставете следните предмети върху чиста повърхност, **НЕ ГИ ВАДЕТЕ** все още от индивидуалните им опаковки.
 - o Една спринцовка от 1 ml (1)
 - o Един адаптор за флакон (2)
 - o Един флакон Humira за инжекционно приложение за педиатрична употреба (3)
 - o Два тампона с алкохол (4)
 - o Една игла (5)

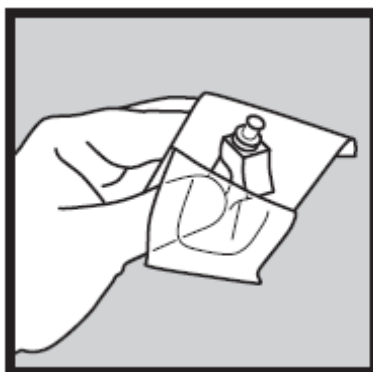


- Numira е бистра, безцветна течност. **НЕ** използвайте течността, ако забележите помътняване или оцветяване, или съдържание на парцалчета или частички.

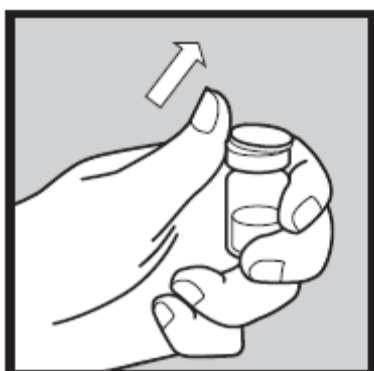
2) Приготвяне на доза Numira за инжектиране

Основно правило: **НЕ** изхвърляйте нищо докато не приключите с инжектирането.

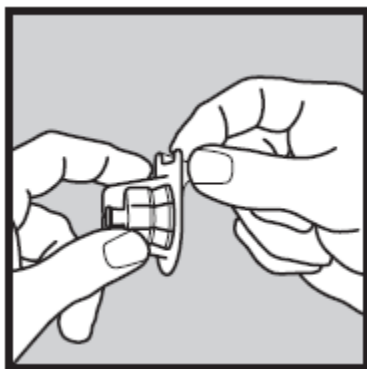
- Пригответе иглата чрез частично отваряне на опаковката откъм най-близкия край до жълтия наконечник на спринцовката. Отворете опаковката дотолкова, че да се покаже жълтият наконечник на спринцовката. Оставете опаковката с прозрачната страна нагоре.



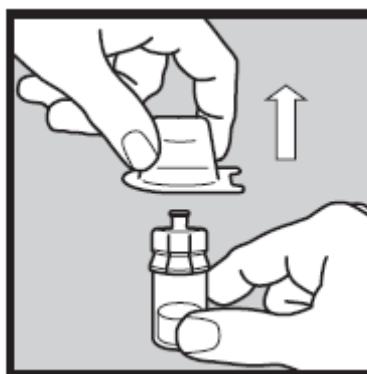
- Отворете бялата пластмасова капачка на флакона, така че да видите горната част на запушалката на флакона.



- 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.



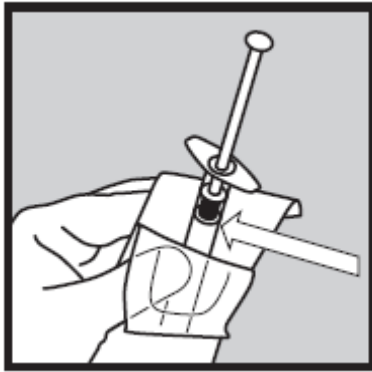
- Хванете флакона с запушалката нагоре.
- Прикачете адаптора, както е все още в прозрачната опаковка, към запушалката с натискане надолу, докато адаптора щракне на мястото си.
- Когато сте сигурни, че адапторът е прикачен за флакона, издърпайте опаковката от адаптора.
- Внимателно поставете флакона с 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.

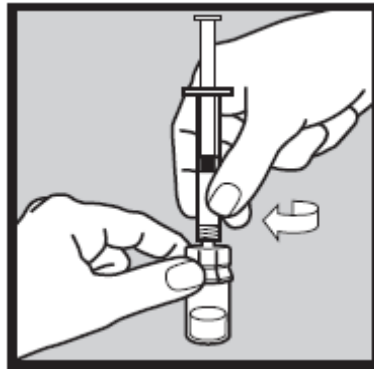
ЗАБЕЛЕЖКА:

Ако буталото се извади напълно от спринцовката, изхвърлете спринцовката и се свържете с този, от когото сте получили Numira за замяна. **НЕ** се опитвайте да вкарате буталото обратно.

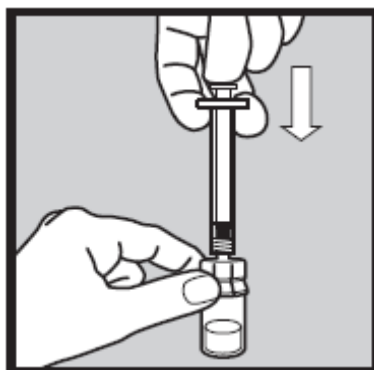


Доза + 0,1 ml

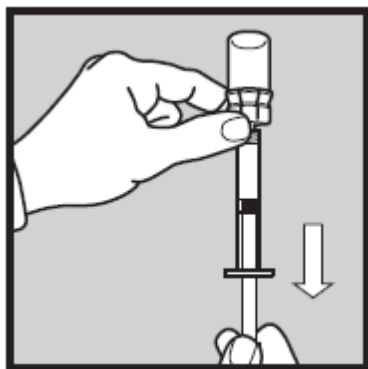
- **НЕ** използвайте бялото бутало, за да извадите спринцовката от опаковката. Хванете спринцовката в градуираната област я извадете от опаковката. В нито един момент **НЕ** оставяйте спринцовката.
- Докато държите здраво адаптора на флакона, вкарайте върха на спринцовката в адаптора и завъртете спринцовката по посока на часовниковата стрелка с едната ръка, докато се закрепят здраво. **НЕ** претягайте!



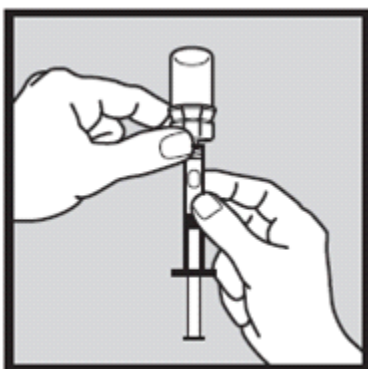
- Докато държите флакона, избутайте бялото бутало до долу. Тази стъпка е важна, за да изтеглите точната доза. Дръжте буталото и обърнете флакона и спринцовката обратно.



- **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.

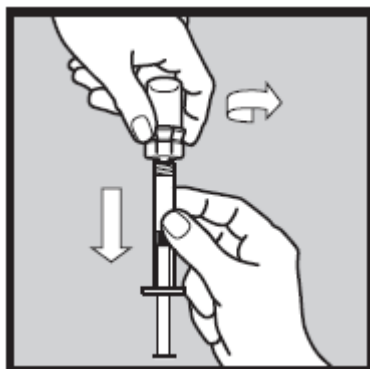


- Ако видите останали въздушни мехурчета в течното лекарство в спринцовката, трябва да повторите действието до 3 пъти. **НЕ** разклащайте спринцовката.

ЗАБЕЛЕЖКА:

Ако бялото бутало е изтеглено напълно от спринцовката, изхвърлете спринцовката и се свържете с този, от когото сте получили Numiqa 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 отвъртане на адаптора с другата ръка. Уверете се, че сте отделили адаптора с флакона от спринцовката. **НЕ** докосвайте върха на спринцовката.



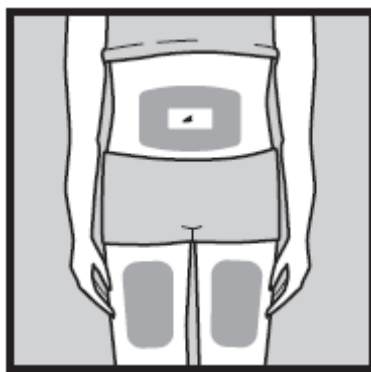
- Ако се вижда голям въздушен мехур близо до върха на спринцовката, **БАВНО** натиснете буталото навътре в спринцовката, докато течността започне да влиза във върха на спринцовката. **НЕ** позволявайте буталото да премине позицията на дозата.
- Например: Ако предписаната доза е 0,5 ml, **НЕ** натискайте 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 за инжектиране

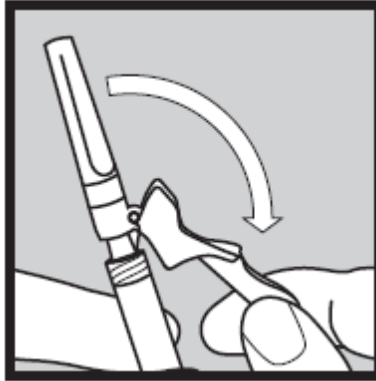
- Изберете място на корема или бедрото. **НЕ** използвайте мястото на последната инжекция.
- Всяка следваща инжекция трябва да се постави най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране.



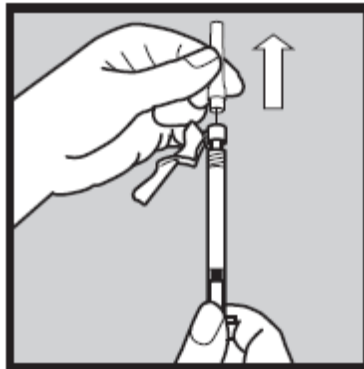
- **НЕ** инжектирайте на места, където кожата е зачервена, посиняла или твърда. Това може да означава, че мястото е инфектирано и трябва да се свържете с Вашия лекар.
- За да намалите риска от инфекция, почистете мястото на инжектиране с другия тампон с алкохол. **НЕ** докосвайте повече мястото преди инжектиране.

4) Приготвяне на дозата

- Вземете спринцовката с иглата нагоре.
- Изпозвайте другата ръка, за да дръпнете розовата капачка на иглата надолу към спринцовката.



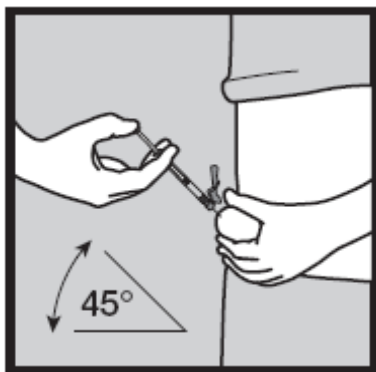
- Отделете прозрачната капачка с дърпане нагоре с другата ръка.



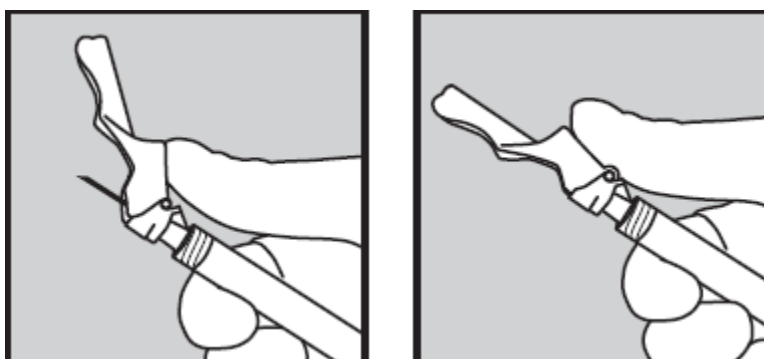
- Иглата е чиста.
- **НЕ** докосвайте иглата.
- **НЕ** оставяйте спринцовката след махане на прозрачната капачка на иглата.
- **НЕ** се опитвайте да сложите капачката обратно върху иглата.
- Дръжте спринцовката на нивото на очите с игла, сочеща нагоре, за да видите ясно количеството. Бъдете внимателни да не пръснете лекарство в очите си.
- Проверете отново предписаното количество лекарство.
- Натиснете бялото бутало внимателно в спринцовката, докато съдържанието ѝ стане колкото предписаното. Излишното количество течност може да излезе от иглата докато натискате буталото. **НЕ** бършете върха на иглата.

Инжектиране на Humira

- Внимателно хванете 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 ѝ 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.

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 използвани 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 му кажете, 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 й/му кажете, 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.

Уведомете 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;

Уведомете 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;
- оток 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 долуизредените 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 инфлуенца (грип));
- 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 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;
- удар
- невропатия
- възпаление на клепачите и оток на очите;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на артерия 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 израждане 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
- множествена склероза;

- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб)
- перфорация на червата
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В;
- аутоимунен 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.

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 Хюмира 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.

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.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- чернодробна недостатъчност

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. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.
Другите съставки са: манитол, лимонена лиселина, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, дунатриев 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 не съдържа консерванти.

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 се предлага и като предварително напълнена спринцовка или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено кралство

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 53038305

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 337-5200

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

Lifepharm (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 22 319 12 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska 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)9 7518 4100

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>.

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 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 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 - селективно имунопотискащо средство. 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, псориазис, болестта на Крон и улцерозен колит. Това е лекарство, което намалява възпалителния процес при тези заболявания. Активното вещество, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло, произведено от клетъчни култури. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и се свързват с други специфични протеини. Адалимумаб се свързва със специфичен протеин (туморен некротичен фактор или TNF α), който е наличен в повишени нива при възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, артрит, свързан с ентезит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, псориазис, болестта на Крон и улцерозен колит.

Ревматоиден артрит

Humira се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. 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 Numira забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Обикновено, Numira се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Numira може да се прилага и самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Numira 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. Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания. 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 Numira за лечение на полиартикуларния ювенилен идиопатичен артрит или артрит, свързан с ентезит.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Numira се използва за лечение на анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб. 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 Numira.

Псориатичен артрит

Numira се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис. Доказано е, Numira забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Псориазис

Numira се използва за лечение на псориазис при възрастни. Псориазисът е възпалително заболяване на кожата. Ако имате умерено до тежко изразен псориазис с плаки, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства или, например, фототерапия. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, за намаляване на признаците и симптомите на Вашия псориазис ще Ви бъде предписана Numira.

Болест на Крон при възрастни и деца

Numira се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система. Numira е показана за лечение на болестта на Крон при възрастни и при 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 Numira за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит

Numira се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни. Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. 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 Numira.

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 уведомите 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 уведомите 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.
- 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, моля, 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 уведомите 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 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 уведомите 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 уведомете 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 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). 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 уведомите 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 демиелинизиращо заболяване като мултипла склероза, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.
- 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 уведомите 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 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, организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото им да се бори с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Ако развиете треска, която не изчезва, синини или много лесно кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.
- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагачи 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, прилагачи Humira. Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, уведомете Вашия лекар.

- При пациенти с един особен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест, 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.

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 активното вещество анакинра или абатацепт. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Humira с храна и напитки

Тъй като Humira се инжектира под кожата (подкожно приложение), храните и напитките не би трябвало да повлияят действието на Humira.

Бременност и кърмене

Ефектите на Humira при бременни жени не са известни. Ето защо не се препоръчва употребата на Humira при бременни жени. Препоръчваме Ви да избягвате забременяване и да използвате подходящи противозачатъчни средства докато прилагате Humira и в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira. Ако забременеете, посъветвайте се с Вашия лекар.

Не е известно дали адалимумаб преминава в майчината кърма.

Ако сте кърмеща майка, Вие трябва да спрете кърменето по време на лечението с Humira и в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira. Ако сте приемали Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция. Важно е, да информирате лекарят 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 вижте частта за ваксинация).

Ако мислите, че можете да сте бременна, или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате това лекарство.

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.

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.

Възрастни с ревматоиден артрит, псориаатичен 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 псориаатичен 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.

Деца с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната доза Humira при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 12 години, зависи от ръста и теглото на детето.

Препоръчителната доза Humira при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, на възраст от 13 до 17 години, е 40 mg през седмица.

Деца с артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза на Humira при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години зависи от ръста и теглото на детето.

Възрастни с псориазис

Обичайната доза за възрастни пациенти с псориазис е първоначална доза от 80 mg, 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.

Възрастни с болест на Крон

Обичайният дозов режим за болестта на Крон е 80 mg 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 4 инжекции в един ден или 2 инжекции дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg през две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи честотата за приложение на дозата до 40 mg всяка седмица.

Деца и юноши с болест на Крон

Деца или юноши с тегло по-малко от 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 в 1 ден), последвана от 40 mg след две седмици.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. В зависимост от отговора на детето Ви, лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца или юноши с тегло 40 kg или повече:

Обичайната схема на прилагане е 80 mg 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 първоначално (4 инжекции в 1 ден или 2 инжекции на ден за два последователни дни), последвано от 80 mg 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 честотата на дозата до 40 mg всяка седмица.

Наличен е и флакон, съдържащ 40 mg за пациенти, които не се нуждаят от пълната доза Humira от 40 mg.

Възрастни с улцерозен колит

Обичайната доза Humira за възрастни пациенти с улцерозен колит е 160 mg в Седмица 0 (дозата може да бъде приложена като четири инжекции в един ден или като две инжекции дневно в два последователни дни) и 80 mg 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.

Начин на прилагане и път на въвеждане

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

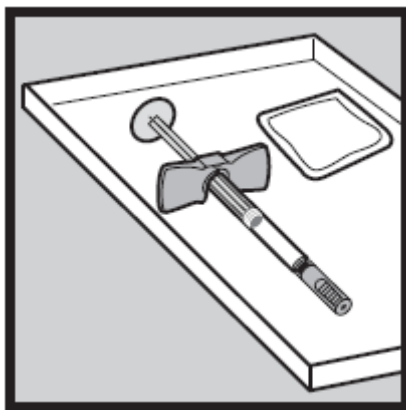
Указание за приготвяне и прилагане на инжекцията Humira:

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 пригответе 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

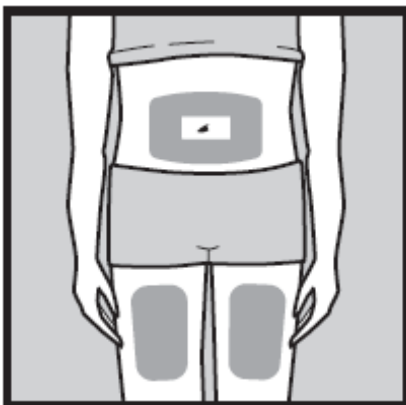
- Измийте старателно ръцете си.
- Поставете следните предмети върху чиста повърхност:
 - o една предварително напълнена спринцовка Humira
 - o един тампон с алкохол



- Проверете срока на годност върху спринцовката. Не употребявайте продукта след изтичане на обозначените месец и година.

2) Избиране и подготвяне на мястото за инжектиране

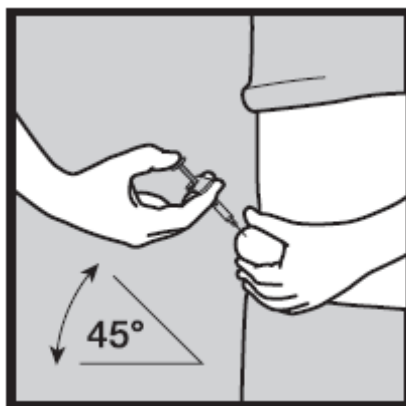
- Изберете място на бедрото или корема.



- 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 Избършете мястото на инжектиране с приложения тампон с алкохол, посредством въртеливо 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.
- Хванете 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.
- 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 Numira не трябва да се използва **НИКОГА** повече. **НИКОГА** не поставяйте отново капачката върху иглата.
- След инжектирането на Numira, 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.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Numira

Ако по невнимание сте инжектирали Numira по-често, отколкото Ви е предписано от Вашия лекар или фармацевт, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт и да му/й кажете, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Numira

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 Numira

Решението да спрете да използвате Numira 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 Numira.

Уведомете 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;

Уведомете 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;
- оток или отворена възпалена незарастваща рана;
- признаци и симптоми подозрителни за кръвни нарушения като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на долуизредените нежелани реакции, които са били наблюдавани с Numira:

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 инфлуенца (грип));
- 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
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето;
- 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 (срастване 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 симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив);
- пудуване на лицето, свързано с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром.

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 Хюмира 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.

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.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- чернодробна недостатъчност.

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. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба 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. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.
Другите съставки са: манитол, лимонена лиселина, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, дунатриев 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 се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Ltd
M Maidenhead
SL6 4XE
Обединено кралство

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 53038305

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 337-5200

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 319 12 00

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

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

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska 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)9 7518 4100

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 MM/ГГГГ

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

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

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 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 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 - селективно имунопотискащо средство. 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, псориазис, болестта на Крон и улцерозен колит. Това е лекарство, което намалява възпалителния процес при тези заболявания. Активното вещество, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло, произведено от клетъчни култури. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и се свързват с други специфични протеини. Адалимумаб се свързва със специфичен протеин (туморен некротичен фактор или TNF α), който е наличен в повишени нива при възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, артрит, свързан с ентезит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, псориазис, болестта на Крон и улцерозен колит.

Ревматоиден артрит

Humira се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. 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

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. Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания. 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

Humira се използва за лечение на анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб. 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

Humira се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис. Доказано е, Humira забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Псориазис

Humira се използва за лечение на псориазис при възрастни. Псориазисът е възпалително заболяване на кожата. Ако имате умерено до тежко изразен псориазис с плаки, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства или, например, фототерапия. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, за намаляване на признаците и симптомите на Вашия псориазис ще Ви бъде предписана Humira.

Болест на Крон при възрастни и деца

Humira се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система. Humira е показана за лечение на болестта на Крон при възрастни и при 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

Humira се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни. Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. 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.

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 б).
- ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”) Важно е да уведомите 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 уведомите 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.
- 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, моля, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Humira можете да се разбоleetе 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 уведомите 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 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 уведомите 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 уведомете 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 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). 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 уведомите 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 демиелинизиращо заболяване като мултиплена склероза, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.
- 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 уведомите 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 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, организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото им да се бори с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Ако развиете треска, която не изчезва, синини или много лесно кървене или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.
- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагачи 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, уведомете Вашия лекар.

- При пациенти с един особен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест, 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.

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 активното вещество анакинра или абатацепт. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Humira с храна и напитки

Тъй като Humira се инжектира под кожата (подкожно приложение), храните и напитките не би трябвало да повлияят действието на Humira.

Бременност и кърмене

Ефектите на Humira при бременни жени не са известни. Ето защо не се препоръчва употребата на Humira при бременни жени. Препоръчваме Ви да избягвате забременяване и да използвате подходящи противозачатъчни средства докато прилагате Humira и в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira. Ако забременнете, посъветвайте се с Вашия лекар.

Не е известно дали адалимумаб преминава в майчината кърма.

Ако сте кърмеща майка, Вие трябва да спрете кърменето по време на лечението с Humira и в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira. Ако сте приемали Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция. Важно е, да информирате лекарят 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 вижте частта за ваксинация).

Ако мислите, че можете да сте бременна, или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате това лекарство.

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.

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.

Възрастни с ревматоиден артрит, псориазис, 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 псориазис 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.

Деца с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната доза Humira при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 12 години, зависи от ръста и теглото на детето.

Препоръчителната доза Humira при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, на възраст от 13 до 17 години, е 40 mg през седмица.

Деца с артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза на Humira при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години зависи от ръста и теглото на детето.

Възрастни с псориазис

Обичайната доза за възрастни пациенти с псориазис е първоначална доза от 80 mg, 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.

Възрастни с болест на Крон

Обичайният дозов режим за болестта на Крон е 80 mg 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 4 инжекции в един ден или 2 инжекции дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg през две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи честотата за приложение на дозата до 40 mg всяка седмица.

Деца и юноши с болест на Крон

Деца или юноши с тегло по-малко от 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 в 1 ден), последвана от 40 mg след две седмици.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. В зависимост от отговора на детето Ви, лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца или юноши с тегло 40 kg или повече:

Обичайната схема на прилагане е 80 mg 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 първоначално (4 инжекции в 1 ден или 2 инжекции на ден за два последователни дни), последвано от 80 mg 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 честотата на дозата до 40 mg всяка седмица.

Наличен е и флакон, съдържащ 40 mg за пациенти, които не се нуждаят от пълната доза Humira от 40 mg.

Възрастни с улцерозен колит

Обичайната доза Humira за възрастни пациенти с улцерозен колит е 160 mg в Седмица 0 (дозата може да бъде приложена като четири инжекции в един ден или като две инжекции дневно в два последователни дни) и 80 mg 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.

Начин на прилагане и път на въвеждане

Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

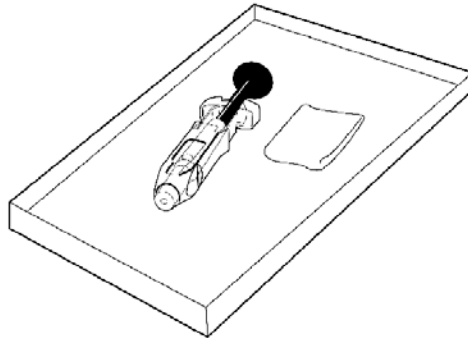
Указание за приготвяне и прилагане на инжекцията Humira:

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 пригответе 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

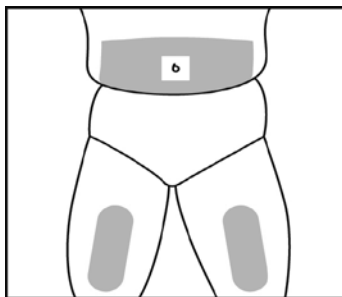
- Измийте старателно ръцете си.
- Поставете следните предмети върху чиста повърхност:
 - една предварително напълнена спринцовка Numira
 - един тампон с алкохол



- 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.
 - Не инжектирайте на места, където кожата е зачервена, посиняла или твърда. Това може да означава, че мястото е инфектирано.
 - Избършете мястото на инжектиране с приложения тампон с алкохол, посредством въртеливо движение.
 - Не докосвайте повече мястото преди инжектиране.

3) Инжектиране на Numira

- НЕ разклащайте спринцовката.
- Отстранете капачката на спринцовката като внимавате да не докосвате иглата или да я опирате в други повърхности.
- Хванете 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 застане на мястото си.
- 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.

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 му/й кажете, 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.

Уведомете 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;
- признаци и симптоми подозрителни за кръвни нарушения като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост.

Уведомете 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;
- оток 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 долуизредените нежелани реакции, които са били наблюдавани с Numira:

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 инфлуенца (грип));
- 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 милфните възли (най-често саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор;
- невропатия;
- удар
- възпаление на клепачите и оток на очите;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на белодробна артерия)

- 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)
- тежка алергична реакция с шок
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на червата;
- 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 включват неразположение, температура, главоболие и обрив);
- подуване на лицето свързано с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром.

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 Хюмира 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;
- наличието на автоантитела в кръвта.

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.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- чернодробна недостатъчност.

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 Numira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Numira 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. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Numira

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са: манитол, лимонена лиселина, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, дунатриев 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 Numira и какво съдържа опаковката

Предварително напълнената спринцовка Numira е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб. Всяка опаковка съдържа 1 предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата за болнична употреба или употреба от здравно лице, с 1 тампон с алкохол.

Numira в предварително напълнена спринцовка с предпазител на иглата се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтворител.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

Numira се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено кралство

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 53038305

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 337-5200

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

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 22 319 12 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska 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)9 7518 4100

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

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 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 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 - селективно имунопотискащо средство. 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, псориазис, болестта на Крон и улцерозен колит. Това е лекарство, което намалява възпалителния процес при тези заболявания. Активното вещество, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло, произведено от клетъчни култури. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и се свързват с други специфични протеини. Адалимумаб се свързва със специфичен протеин (туморен некротичен фактор или TNF α), който е наличен в повишени нива при възпалителни заболявания като ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, артрит, свързан с ентезит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, псориазис, болестта на Крон и улцерозен колит.

Ревматоиден артрит

Humira се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. 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 Numira забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Обикновено, Numira се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, то Numira може да се прилага и самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Numira 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. Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания. 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 Numira за лечение на полиартикуларния ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Numira се използва за лечение на анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб. 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 Numira.

Псориатичен артрит

Numira се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис. Доказано е, Numira забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Псориазис

Numira се използва за лечение на псориазис при възрастни. Псориазисът е възпалително заболяване на кожата. Ако имате умерено до тежко изразен псориазис с плаки, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства или, например, фототерапия. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, за намаляване на признаците и симптомите на Вашия псориазис ще Ви бъде предписана Numira.

Болест на Крон при възрастни и деца

Numira се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система. Numira е показана за лечение на болестта на Крон при възрастни и при 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 Numira за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит

Numira се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни. Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако Ви е имало 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 Numira.

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 уведомите 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 уведомите 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.
- 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, моля, 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 уведомите 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 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 уведомите 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 уведомете 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 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). 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 уведомите 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 демиелинизиращо заболяване като мултиплен склероза, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.
- 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 уведомите 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 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, прилагачи 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, прилагачи Humira. Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, уведомете Вашия лекар.

- При пациенти с един особен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест, 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.

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 активното вещество анакинра или абатацепт. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Humira с храна и напитки

Тъй като Humira се инжектира под кожата (подкожно приложение), храните и напитките не би трябвало да повлияят действието на Humira.

Бременност и кърмене

Ефектите на Humira при бременни жени не са известни. Ето защо не се препоръчва употребата на Humira при бременни жени. Препоръчваме Ви да избягвате забременяване и да използвате подходящи противозачатъчни средства докато прилагате Humira и в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira. Ако забременеете, посъветвайте се с Вашия лекар.

Не е известно дали адалимумаб преминава в майчината кърма.

Ако сте кърмеща майка, Ви трябва да спрете кърменето по време на лечението с Humira и в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira. Ако сте приемали Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция. Важно е, да информирате лекарят 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 вижте частта за ваксинация).

Ако мислите, че можете да сте бременна, или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате това лекарство.

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.

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.

Възрастни с ревматоиден артрит, псориаатичен 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 псориаатичен 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.

Деца с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Препоръчителната доза Humira при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 12 години, зависи от ръста и теглото на детето.

Препоръчителната доза Humira при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, на възраст от 13 до 17 години, е 40 mg през седмица.

Деца с артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза на Humira при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години зависи от ръста и теглото на детето.

Възрастни с псориазис

Обичайната доза за възрастни пациенти с псориазис е първоначална доза от 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза. Вие трябва да инжектирате Humira толкова продължително, колкото Ви е казал лекарят.

Възрастни с болестта на Крон

Обичайният дозов режим за болестта на Крон е 80 mg 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 4 инжекции в един ден или 2 инжекции дневно в продължение на два последователни дни), последвани от 80 mg през две седмици по-късно и след това 40 mg през седмица. В зависимост от Вашия отговор, Вашият лекар може да увеличи честотата за приложение на дозата до 40 mg всяка седмица.

Деца и юноши с болест на Крон

Деца или юноши с тегло по-малко от 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 в 1 ден), последвана от 40 mg след две седмици.

След това обичайната доза е 20 mg през седмица. В зависимост от отговора на детето Ви, лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Деца или юноши с тегло 40 kg или повече:

Обичайната схема на прилагане е 80 mg 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 първоначално (4 инжекции в 1 ден или 2 инжекции на ден за два последователни дни), последвано от 80 mg 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 честотата на дозата до 40 mg всяка седмица.

Наличен е и флакон, съдържащ 40 mg за пациенти, които не се нуждаят от пълната доза Humira от 40 mg.

Възрастни с улцерозен колит

Обичайната доза Humira за възрастни пациенти с улцерозен колит е 160 mg в Седмица 0 (дозата може да бъде приложена като четири инжекции в един ден или като две инжекции дневно в два последователни дни) и 80 mg 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.

Начин на прилагане и път на въвеждане

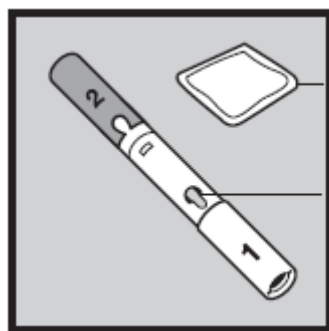
Humira се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

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 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.

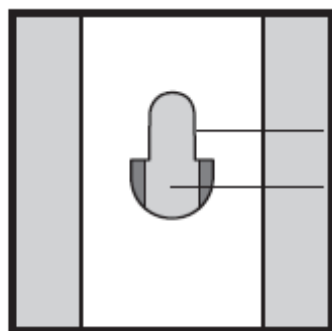
Какво трябва да направя преди да си инжектирам Humira?

1. Измийте старателно ръцете си.
2. Извадете една доза предварително напълнена писалка Humira от хладилника.
3. Не разклащайте или изпускате предварително напълнената писалка Humira.
4. Поставете следните предмети върху чиста повърхност.
 - една предварително напълнена писалка Humira
 - един тампон с алкохол



тампон
прозорче

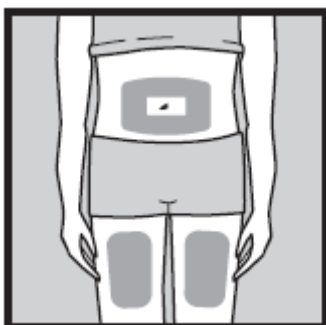
5. Проверете срока на годност върху етикета на предварително напълнената писалка (Годен до:). Не употребявайте продукта, ако датата е преминала посочения месец и година.
6. Хванете предварително напълнената писалка със сивата капачка нагоре (обозначена с "1"). Проверете външния вид на разтвора Humira 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 парцалчета или частички. 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?

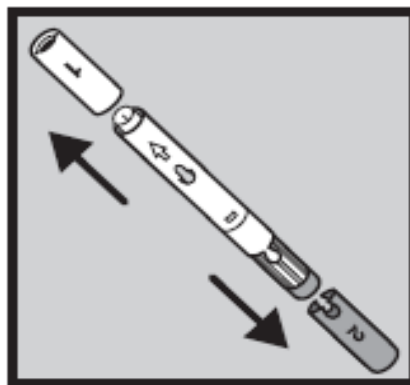
1. Изберете място на горната част на бедрото или корема (с изключение на местата около пъпа).



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?

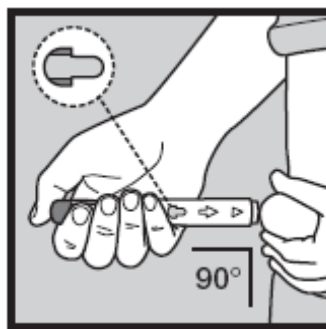
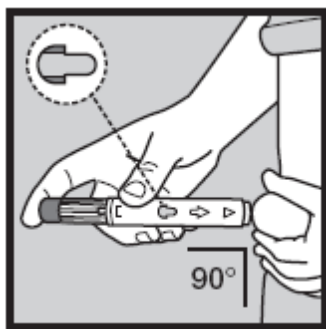
1. Почистете с въртеливи движения кожата си с помощта на алкохолния тампон. Не докосвайте повторно мястото преди инжектиране.
2. Единствено махнете двете капачки, сивата и виолетовата, **непосредствено** преди инжектиране. Дръжте сивото тяло на предварително напълнената писалка с една ръка. Поставете 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) и я отстранете. Проверете дали малкият сив предпазител на иглата е свален заедно с 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.



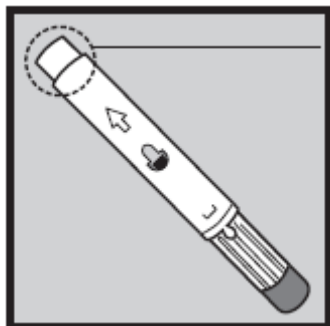
3. Издърпайте предпазната виолетова капачка (обозначена с “2”), за да откриете виолетовия бутон за активиране в горната част. Предварително напълнената писалка сега е готова за употреба. Не натискайте виолетовия бутон за активиране преди правилно позициониране, тъй като това ще предизвика освобождаване на лекарството. **НЕ ПОСТАВЯЙТЕ ОБРАТНО КАПАЧКАТА**, тъй като това може да освободи нужното количество.

Поставяне на инжекцията

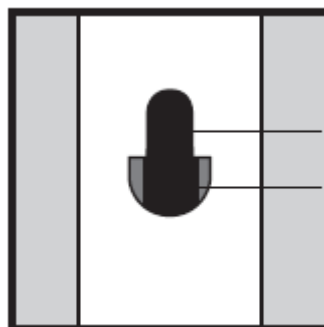
1. Със свободната си ръка внимателно хванете достатъчна част от почистената кожа от мястото за инжектиране и я задръжте здраво (вижте по-долу).
2. Ориентирайте белия край на предварително напълнената писалка под прав ъгъл (90 градуса) спрямо кожата, така че да виждате прозореца. Наличието на едно или повече мехурчета в прозореца е нормално.
3. Държейки резервоара на предварително напълнената писалка, натиснете бавно към мястото за инжектиране (задръжайки 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, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт и да му/й кажете, 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.

Уведомете 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;
- признаци и симптоми подозрителни за кръвни нарушения като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост.

Уведомете 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;
- оток 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 долуизредените 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 инфлуенца (грип));
- 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;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето;
- 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 (срастване в белия дроб);
- перфорация на черво;

- хепатит;
- повторно активиране на хепатит В;
- аутоимунен 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.

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.

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека):

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- чернодробна недостатъчност.

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 Numira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Numira

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са: манитол, лимонена лиселина, натриев цитрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, дунатриев 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 свободен натрий и консерванти.

Как изглежда предварително напълнената писалка Numira и какво съдържа опаковката

Numira 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 запушалки – 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 или 6 предварително напълнени писалки. Всяка предварително напълнена писалка се предлага с 1 тампон с алкохол.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

Humira се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено кралство

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 43

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

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 53038305

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 337-5200

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

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +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 22 319 12 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska 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)9 7518 4100

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 MM/ГГГГ

Подобна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА-НА
РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за Humira, научните заключения на CHMP са, както следва:

При разглеждане на данните от ПАДБ, са оценени случаи на системен васкулит. Въпреки че причинно-следствената връзка с адалимумаб не може да бъде надеждно определена поради ограничената налична информация, в някои от тези случаи асоциация с адалимумаб е най-малко възможна. В допълнение, развитието на васкулит може да се счита като характерен ефект за останалите TNF-блокери. Следователно, с оглед на наличните данни за васкулит PRAC счита, че промените в продуктовата информация са оправдани.

CHMP се съгласява с научните заключения, направени от PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за Humira CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения продукт, съдържащ активното вещество адалимумаб, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна в условията на разрешението(ята) за употреба.