

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,2 mg полисорбат 80 във всяка доза от 20 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

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

Артрит, свързан с ентезит

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

Плакетен псориазис при педиатрични пациенти

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

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

Дозировка

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

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

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

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

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

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

Артрит, свързан с ентезит

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

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

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

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

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

Плакетен псориазис при педиатрични пациенти

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

Таблица 3. Доза Humira при педиатрични пациенти с плакетен псориазис

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

Продължаването на лечението за повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, без отговор на терапията през този период от време.

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

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

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

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

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

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

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

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

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

Таблица 5. Доза Humira при педиатрични пациенти с увеит

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

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

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

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

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

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

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

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

4.3 Противопоказания

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

Проследимост

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

Инфекции

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

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

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

терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Лекарите трябва да упражнят повишено внимание, когато обмислят прилагане на Humira при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или с подлежащи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи 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 напомнящата карта на пациента. На предписващите се напомня за риска от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани.

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

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

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

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

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

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

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

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

Други опортюнистични инфекции

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

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

Реактивация на хепатит В

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

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

Неврологични събития

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

Алергични реакции

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

Имуносупресия

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

Злокачествени и лимфопрлиферативни 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 с повишено внимание лечението с Humira при тези пациенти (вж. точка 4.8).

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

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

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

Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия са докладвани с TNF-антагонисти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения) са съобщавани с Humira. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, предполагащи кръвна дискразия (например продължителна температура, поява на синини, 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 антители реакции към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната ваксинация срещу грипен вирус. Няма данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи Humira.

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

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

Застойна сърдечна недостатъчност

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

Автоимунни процеси

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

Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

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

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

Хирургия

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

Тънкочревна непроходимост

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

Хора в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,2 mg полисорбат 80 във всяка доза от 20 mg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

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

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

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

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

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

Най-често докладваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и 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 животно-застрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепатолиенален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на Humira.

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

Педиатрична популация

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е представен по системно-органични класове и честота в таблица 6 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени

реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системо-органи класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 6
Нежелани реакции

Системо-органи 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 кокцидиомикоза, 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**

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
	Редки	Левкемия ¹⁾
	С неизвестна честота	Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом ¹⁾ Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾ , Сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много често	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Често	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечесто	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Често	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечесто	Саркоидоза ¹⁾ , васкулит
	Редки	Анафилаксия ¹⁾
Нарушения на метаболизма и храненето	Много често	Повишение на липидите
	Често	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, обезводняване
Психични нарушения	Често	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много често	Главоболие
	Често	Парестезии (включително хипестезия), мигрена, компресия на нервни коренчета
	Нечесто	Мозъчно-съдови инциденти ¹⁾ тремор, невропатия

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

Системо-органични класове	Честота	Нежелана реакция
		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 кръвонасядания (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алоpecia ¹⁾ , пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване белези
	Редки	Еритема мултиформе ¹⁾ , синдром на Stevens-Johnson ¹⁾ , ангиоедем ¹⁾ , кожен васкулит ¹⁾ , лихеноидна кожна реакция ¹⁾
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозита ¹⁾
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром ¹⁾
Нарушения на бъбреците и пикочните	Чести	Увреждане на бъбреците, хематурия

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

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

** включително отворените продължения на проучванията

¹⁾ включително данни от спонтанни съобщения

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

Увеит

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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

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

Реакциите на мястото на инжектиране, като цяло, не са довели до преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Инфекции

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

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

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

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

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

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

При комбиниране на контролираните части от тези проучвания с продължаващите и завършени отворени разширения на проучванията с медианна продължителност от приблизително 3,3

години, обхващащи 6427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, честотата на спонтанно съобщените злокачествени заболявания е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Честотите на спонтанно съобщените немеланомни форми на кожен рак и лимфоми са съответно приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

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

Автоантитела

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

Хепатобилиарни събития

В контролирани Фаза 3 клинични проучвания на Humira при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориаитичен 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 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 едновременно 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 диапазона от 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% (5/192) от пациентите, като 4 от тях са приемали съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с плакетен псориазис с контролен период от 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.

Не е наблюдавано повишение на $ALT \geq 3 \times ULN$ в клиничното изпитване фаза 3 на Humira при педиатрични пациенти с плакетен псориазис.

В контролирани проучвания на Humira (начални дози 80 mg в Седмица 0, последвани от 40 mg през седмица, започвайки от Седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици с медиана на експозицията съответно 166,5 дни при пациенти, лекувани с Humira, и 105,0 дни при лекуваните с контрола пациенти, увеличение на стойностите на $ALT \geq 3 \times ULN$ е настъпило при 2,4% от пациентите на Humira и при 2,4% от лекуваните с контрола пациенти.

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

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

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

Фармакодинамични ефекти

След лечение с Humira се наблюдава бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (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, улцерозен колит и гноен хидраденит след лечение с Humira. При пациенти с болестта на Crohn е наблюдавано понижаване на броя на клетките, експресиращи маркерите на възпалението в дебелото черво, включително значимо намаление в експресията на TNF α . Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Възрастни с ревматоиден артрит

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

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

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

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

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

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

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

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

Отговор по ACR

Процентът на лекуваните с Humira пациенти, достигнали отговор 20, 50 и 70 по ACR е бил постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за прилагането на Humira 40 mg през седмица са обобщени в таблица 7.

Таблица 7
Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания
(процент пациенти)

Отговор	Проучване I на РА ^{a**}		Проучване II на РА ^{a**}		Проучване III на РА ^{a**}	
	Плацебо/ 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 В проучване I на РА до 24 седмици, в проучване II до 26 седмици, и в проучване III на РА - до 24 и 52 седмици.

^b 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.

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

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

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

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани с метотрексат, комбинираната терапия с Humira и метотрексат е довела до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с Humira, в Седмица 52, като отговорите са били запазени в Седмица 104 (вж. таблица 8).

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

Отговор	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	р- стойност ^а	р- стойност ^б	р- стойност ^в
ACR 20						
Седмица 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
Седмица 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
Седмица 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
Седмица 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
Седмица 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
Седмица 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
а. р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney. б. р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с Humira и комбинираната терапия с Humira/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney. в. р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията Humira и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.						

В откритото продължение на проучване V на РА, при проследяване на пациентите, степента на отговор по ACR се е задържала в продължение на до 10 години. От 542 пациенти, рандомизирани за лечение с Humira 40 mg през седмица, 170 пациенти продължават на Humira

40 mg всяка втора седмица в продължение на 10 години. Сред тях 154 пациенти (90,6%) са имали отговор 20 по ACR, 127 пациенти (74,7%) са имали отговор 50 по ACR и 102 пациенти (60,0%) са имали отговор 70 по ACR.

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

Рентгенологичен отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с Humira пациенти са били със средна продължителност на ревматоидния артрит от около 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните увреждания в ставите, която е представена като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, резултата за ерозиите и резултата за стеснението на ставното пространство. Пациентите на Humira/метотрексат са показали статистически значима по-малка рентгенологично оценена прогресия в 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 9).

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

Таблица 9
Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

	Плацебо/ MTX ^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 10).

Таблица 10
Средни рентгенологични промени в Седмица 52 при проучване V на РА

	MTX n=257 (95% доверителен интервал)	Humira n=274 (95% доверителен интервал)	Humira/MTX n=268 (95% доверителен интервал)	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%, $p < 0,001$).

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

Качество на живот и физическа активност

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физически функции са били оценени, използвайки индекса на инвалидизация от „Въпросника за оценка на здравето“ (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани проучвания, чието установяване е било предварително уточнена първична крайна точка в Седмица 52 при проучване III на РА. Всички дозировки/схеми на прилагане на Humira в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо 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

результатите 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, подобренето се е задържало до Седмица 520 (120 месеца) на откритото лечение. Подобрене в качеството на живот е било отчитано до Седмица 156 (36 месеца), като подобренето се е задържало през цялото това време.

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

Плакатен псориазис при възрастни

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

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

В Проучване II на псориазис (CHAMPION) се сравнява ефикасността и безопасността на Humira *спрямо* метотрексат и плацебо при 271 пациенти. Пациентите са получили плацебо, първоначална доза MTX от 7,5 mg, а след това нарастващи дози до Седмица 12, с максимална доза от 25 mg, или първоначална доза от 80 mg Humira, последвана от 40 mg през седмица (една седмица след първоначалната доза) за 16 седмици. Липсват данни, сравняващи Humira и MTX след 16 седмици на терапия. При пациентите, получаващи MTX, които са постигнали $\geq$ 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 11 и 12).

Таблица 11
Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати от ефикасността след 16 седмици

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

Таблица 12
Ps Проучване II (CHAMPION) - Резултати за ефикасност след 16 седмици

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

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

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

Общо 347 стабилни респондери участват в оценката на оттегляне от терапията и повторно лечение в открито продължение на проучването. В периода на прекратяване на лечението, симптомите на псориазис са се възвърнали постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA „умерено“ или по-лошо), приблизително 5 месеца. Никой от тези пациенти не е получил ребаунд ефект по време на периода на оттегляне. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са участвали в периода на възобновяване на лечението имат PGA отговор

„отчетлив“ или „минимален“ след 16-седмично възобновено лечение, независимо от това дали са имали релапс, по време на периода на прекратяване на лечението (съответно 69,1% [123/178] и 88,8% [95/107] за пациентите с релапс и тези без релапс, в периода на прекратяване на лечението). Сходен профил на безопасност, с този преди прекратяване на лечението, е наблюдаван и по време на възобновеното лечение.

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

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

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

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на Humira *спрямо* плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg Humira, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от откритата терапия с Humira за още 26 седмици. Оценка на псориазис на ноктите включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж Таблица 13). Humira показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата (BSA $\geq$ 10% (60% от пациентите) и BSA<10% и $\geq$ 5% (40% от пациентите)).

Таблица 13
Ps Проучване IV - Резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

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

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

Болест на Crohn при възрастни

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

Индукцирането 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 Седмица 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 Седмица 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. След Седмица 8 е разрешено постепенно намаляване на кортикостероидите.

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
Поддържане на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

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

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

** $p < 0,02$ за чифтните сравнения на процентите на Humira *спрямо* плацебо

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

Качество на живот

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

Увеит при възрастни

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

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

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

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

Пациентите, приключили участието си в проучвания UV I и UV II, отговарят на условията за включване в неконтролирано дългосрочно продължение на проучването с първоначално планирана продължителност 78 седмици. На пациентите се разрешава да продължат приема на лекарството по проучването след седмица 78, докато получат достъп до Humira.

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с Humira, спрямо пациентите, получаващи плацебо (вж. таблица 16). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на Humira върху на степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. Фигура 1).

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

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

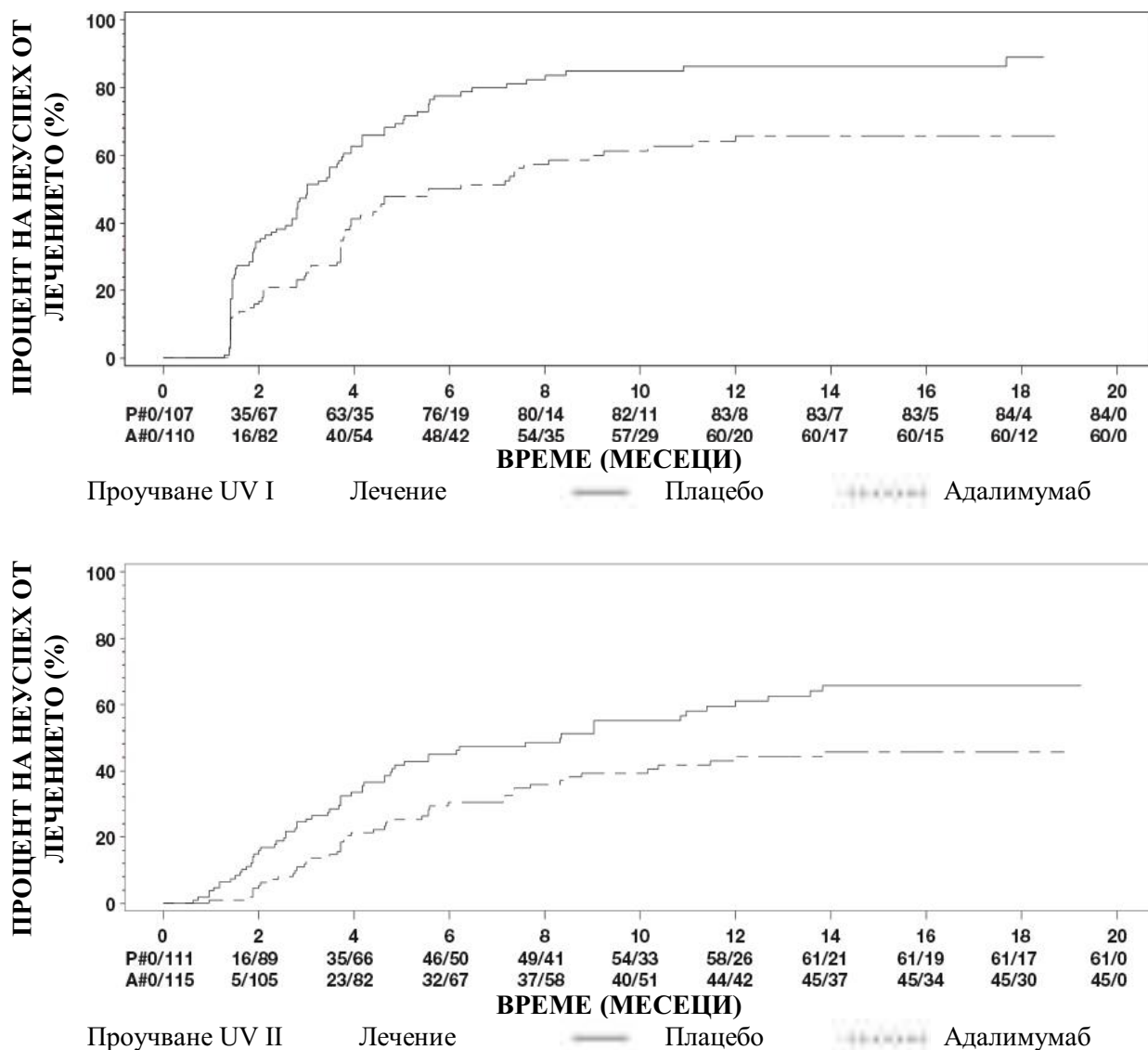
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I), или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

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

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

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

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



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

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

От 424 пациенти, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 60 пациенти се считат за неподходящи за участие (напр. поради отклонения или поради вторични усложнения на диабетната ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 364 пациенти, 269 пациенти, годни за оценка (74%), са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 216 (80,3%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, АС клетки степен $\leq 0,5+$, VH степен $\leq 0,5+$), със съпътстващ стероид в доза $\leq 7,5$ mg дневно и 178 (66,2%) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява, или се поддържа (влошаване $s < 5$ букви) при 88,6% от очите на седмица 78. Данните за периода след седмица 78 обикновено съответстват на тези резултати, но броят на включените участници намалява след този период. Като цяло сред пациентите, които

прекръват участието си, 18% са прекратили поради нежелани събития, а 8% – поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

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

Имуногенност

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Безопасността и ефикасността на 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 са оценени в мултицентрово, рандомизирано, двойнослепо, паралелногрупово проучване при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са разделени в две групи, лекувани с MTX (метотрексат) или нелекувани с MTX. Пациентите от групата на нелекуваните с метотрексат или никога не са били лекувани с MTX, или са били изтеглени от лечение с MTX най-малко две седмици преди прилагане на проучваното лекарство. Пациентите са останали на установена доза нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и/или преднизон ($\leq 0,2$ 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 17.

Таблица 17
Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимуаб 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 двойнослепата (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 обостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо $\geq 30\%$ влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, ≥ 2 активни стави и надхвърлящо $>30\%$ подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на откритото разширение.

Таблица 18
Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

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

ЮИА-II

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в отворено, многоцентрово проучване при 32 деца (2 - < 4 години или възраст 4 и повече години и тегло <15 kg) с умерен до тежък активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. Пациентите са получили Humira като единична 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 участници, по време на проучването са използвали MTX, като по-рядко се съобщава за едновременно употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

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

Артрит, свързан с ентезит

Безопасността и ефикасността на Humira са оценявани в едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично изпитване при 46 педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години) с умерен артрит, свързан с ентезит. Пациентите са рандомизирани да получат на 24 mg/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. Подобренито в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до Седмица 156 при 26 от 31 (84%) пациенти в групата на Humira, останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

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

Таблица 19: Резултати за ефикасност при педиатричен плакатен псориазис след 16 седмици

	MTX ^a N=37	Humira 0,8 mg/kg през седмица N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Чисто/минимално ^b	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = метотрексат ^b P=0,027, Humira 0,8 mg/kg спрямо MTX ^b P=0,083, Humira 0,8 mg/kg спрямо MTX		

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

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

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 20.

Таблица 20
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 21. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 22.

Таблица 21 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 22 Педиатрично проучване на CD Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата			
	Стандартна доза 40/20 mg през седмица	Ниска доза 20/10 mg през седмица	Р 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 р стойност за Стандартната доза *спрямо* Ниската доза.

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

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

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

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

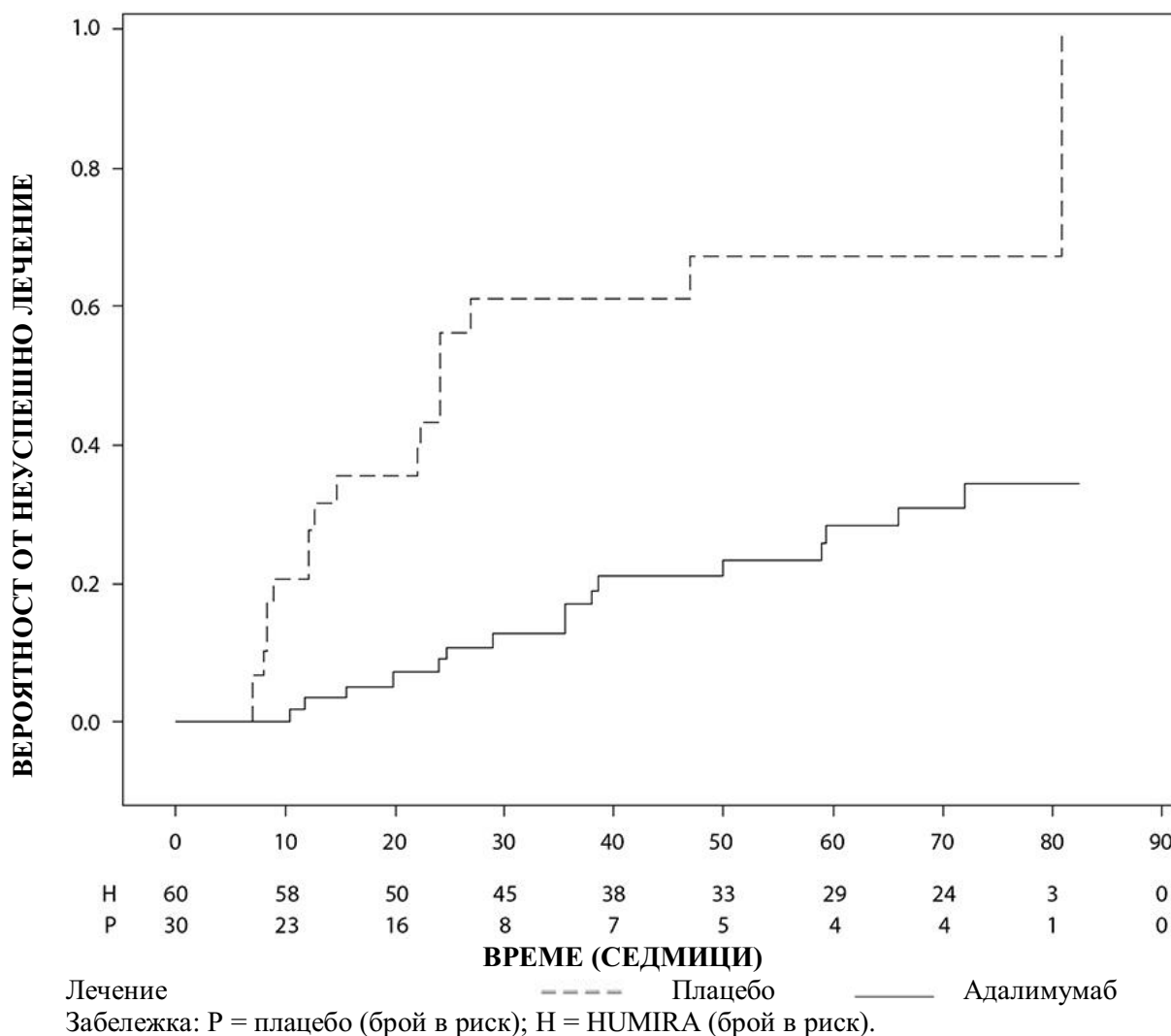
Първичната крайна точка е „времето до неуспех от лечението“. Критериите, определящи неуспеха от лечението, са влошаване или продължително неповлияване на очното възпаление, частично подобрене с развитие на други продължителни съпътстващи заболявания на очите или влошаване на съпътстващите очни заболявания,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

Клиничен отговор

Адалимумаб значително забавя времето до неуспех от лечението в сравнение с плацебо (вж. Фигура 2, P <0,0001 от log rank тест). Медианата на времето до неуспех от лечението е било 24,1 седмици за пациентите, третирани с плацебо, докато медианното време до неуспех от лечението не е установимо при пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като по-малко от половината от тези пациенти развиват неуспех от лечението. Адалимумаб значително намалява

риска от неуспех от лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от КР (коэффициент на риска = 0,25 [95% ИД: 0,12, 0,49]).

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на 24 mg/m² (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 адалимуаб в равновесно състояние (измерени от Седмица 20 до 48) са били 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) при адалимуаб без съпътстващо приложение на метотрексат и 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) при съпътстващо прилагане на метотрексат.

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

След приложението на 24 mg/m² (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 съпътстващо приложение на метотрексат и $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$ при съпътстващо приложение на метотрексат.

След приложението на $0,8 \text{ mg/kg}$ (максимално 40 mg) подкожно през седмица на педиатрични пациенти с хроничен плакетен псориазис средната $\pm \text{SD}$ равновесна минимална концентрация на адалимумаб е приблизително $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$ (79% CV).

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 $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ за пациенти $\geq 40 \text{ kg}$ ($160/80 \text{ mg}$) и $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ 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 $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ за групата на стандартна доза и $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ 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 схема на прилагане всяка седмица, средните ($\pm \text{SD}$) серумни концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$ ($40/20 \text{ mg}$, седмично) и $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ ($20/10 \text{ mg}$, седмично).

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

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

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

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

Възрастни

След подкожно приложение на еднократна доза от 40 mg , абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след еднократна подкожна доза от 40 mg , е била 64%. След еднократно интравенозно приложение в дози от $0,25$ до 10 mg/kg , концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от $0,5 \text{ mg/kg}$ ($\sim 40 \text{ mg}$), клирънсът е вариал от 11 до 15 ml/час , обемът на разпределение (V_{ss}) е вариал между 5 и 6 литра, а средния полуживот в терминална фаза е

било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е 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 съпътстващо прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 µg/ml (при съпътстващо прилагане на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в равновесното състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

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

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

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

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

Елиминиране

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

Чернодробно или бъбречно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

антитела при гризачите, не са проведени нито карциногенни проучвания на адалимумаб, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

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

Опаковки с:

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/022

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

Дата на първо разрешаване: 08 септември 2003 г.

Дата на последно подновяване: 08 септември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

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

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

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,4 mg полисорбат 80 във всяка доза от 40 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Humira в комбинация с метотрексат е показан за:

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

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

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

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

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

Артрит, свързан с ентезит

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

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

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

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

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

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 са кандидати за системна терапия.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

Гноен хидраденит (ГХ)

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

Болест на Crohn

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Улцерозен колит

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Увеит

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

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

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

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

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

Прекъсване на лечението

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

Наличните данни предполагат, че повторното прилагане на Humira след 70-дневно или по-продължително прекъсване води до 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.

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

Псориазис

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

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

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

седмица или 80 mg през седмица, впоследствие дозата може да бъде намалена до 40 mg през седмица.

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

Гноен хидраденит

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

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

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

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

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

Болест на Crohn

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

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

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

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

Някои пациенти, при които липсва отговор до Седмица 4, може да имат полза от продължителна поддържаща терапия до Седмица 12. При пациенти, при които няма отговор в

рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

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

Улцерозен колит

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

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

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

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

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

Увеит

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

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

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

Специални популации

Хора в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

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

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

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

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

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

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

Артрит, свързан с ентезит

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

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

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

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

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

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит включително анкилозиращ спондилит

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

Плакетен псориазис при педиатрични пациенти

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

Таблица 3. Доза Humira при педиатрични пациенти с плакaten псориазис

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

Продължаването на лечението за повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, без отговор на терапията през този период от време.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

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

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

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

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

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

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

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Таблица 5. Доза Humira за педиатрични пациенти с улцерозен колит

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

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

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

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

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Humira при педиатрични пациенти с увеит на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (Таблица 6). Humira се прилага чрез подкожна инжекция. При увеит при педиатрични пациенти няма опит в лечението с Humira без съпътстващо лечение с метотрексат.

Таблица 6. Доза Humira при педиатрични пациенти с увеит

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

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

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

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

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

Начин на приложение

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

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

4.3 Противопоказания

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

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Инфекции

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

Лечението с Humira не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително при хронични или локализирани инфекции, докато инфекцията не бъде овладяна. При пациенти, които са били изложени на туберкулоза, и пациенти, които са пътували в райони с висок риск за заболяване от туберкулоза или ендемични микози като хистоплазмоза, коксидиоидомикоза или бластомикоза, рискът и ползата от лечението с Humira трябва да бъдат обмислени преди започване на лечението (вж. *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. Изисква се повишено внимание, когато лекарите 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 туберкулоза, включително 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 напомнящата карта на пациента. На предписващите се напомня за риска от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани.

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

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

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

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

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

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

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

Други опортюнистични инфекции

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

При пациенти, които развиват признаци и симптоми като треска, неразположение, загуба на тегло, потене, кашлица, диспнея и/или белодробни инфилтрати или други сериозни системни заболявания със или без съпътстващ шок, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция и прилагането на Humira трябва да бъде своевременно преустановено. Диагностицирането и

прилагането на емпирично противогъбично лечение при тези пациенти трябва да стават при консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Реактивация на хепатит В

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

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

Неврологични събития

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

Алергични реакции

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

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с Humira, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т-, В, 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 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 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, 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 антители 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 (напр. БЦЖ ваксина) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва до 5 месеца, след последното приложение на адалимумаб инжекция на майката, по време на бременност.

Застойна сърдечна недостатъчност

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

Автоимунни процеси

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

Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

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

Съпътстващото прилагане на адалимумаб с други биологични DMARDS (например анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва, поради възможно 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 планира хирургична интервенция трябва да се вземе предвид

продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Humira, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Налице е ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават Humira.

Тънкочревна непроходимост

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

Хора в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,4 mg полисорбат 80 във всяка доза от 40 mg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Humira е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориатичен артрит, приемащи Humira като монотерапия и такива на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато Humira е даван съпътстващо с метотрексат, образуването на антитела е било по-ниско, в сравнение с прилагането 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

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

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

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

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Humira е проучван в основни контролирани и отворени проучвания при 9 506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и пациенти

с аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориазис, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6 089 пациенти, получаващи Humira и 3 801 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период.

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

Най-често докладваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и 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

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е представен по системно-органни класове и честота в таблица 7 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). 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 7
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,¹⁾ дивертикулит¹⁾
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)*	Чести	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) доброкачествени неоплазми
	Нечести	Лимфом**, солидни тумори на вътрешните органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	Левкемия¹⁾
	С неизвестна честота	Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом¹⁾ Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата)¹⁾, Сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза),

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

Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Глухота, тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	Тахикардия
	Нечести	Миокарден инфаркт ¹⁾ аритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, зачервяване, хематом
	Нечести	Аневризма на аортата оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробен емболизъм ¹⁾ интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив ¹⁾
	Редки	Белодробна фиброза ¹⁾
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, 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⁾ лихеноидна кожна реакция ¹⁾
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозита
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром ¹⁾
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците хематурия
	Нечести	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително

		еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия ¹⁾
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
	С неизвестна честота	Повишено тегло ²⁾
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

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

**включително отворените продължения на проучванията

¹⁾ включително данни от спонтанни съобщения

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

Гноен хидраденит

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

Увеит

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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

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

Инфекции

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

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

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

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини по време на клинични проучвания с Humira при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит). В допълнение, не са наблюдавани злокачествени заболявания при 192 педиатрични пациенти с експозиция от 498,1 пациентогодини по време на клинични проучвания с Humira при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациенто-години по време на клинично изпитване с Humira при педиатрични пациенти с хроничен плакетен псориазис. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 93 педиатрични пациенти с експозиция от 65,3 пациентогодини по време на клинично изпитване с Humira при педиатрични пациенти с улцерозен колит. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациентогодини, по време на клинично изпитване с Humira при педиатрични пациенти с увеит.

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

При комбиниране на контролираните части от тези проучвания с продължаващите и завършени отворени разширения на проучванията с медианна продължителност от приблизително 3,3 години, обхващащи 6 427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната

честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1 000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, честотата на спонтанно съобщените злокачествени заболявания е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Честотите на спонтанно съобщените немеланомни форми на кожен рак и лимфоми са съответно приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

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

Автоантитела

При проучвания I - V 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 псориазис артрит, са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупус-подобен синдром. Пациентите са се подобрили след преустановяване на лечението. Нито един пациент не е развил лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориазис 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 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 съпътстващо 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 клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times$ 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% (5/192) от пациентите, като 4 от тях са приемали съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с плакетен псориазис с контролен период от 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 контролни пациенти.

Не е наблюдавано повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ в клиничното изпитване фаза 3 на Humira при педиатрични пациенти с плакатен псориазис.

В контролирани клинични проучвания с Humira (начални дози от 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2, следвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4) при пациенти с гноен хидраденит, с продължителност на контролния период, варираща от 12 до 16 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ се наблюдава при 0,3% от пациентите, лекувани с Humira и при 0,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани проучвания на Humira (начални дози 80 mg в Седмица 0, следвани от 40 mg през седмица, започвайки от Седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици с медиана на експозиция от съответно 166,5 дни при пациенти, лекувани с Humira, и 105,0 дни при лекуваните с контрола увеличение на стойностите на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ е настъпило при 2,4% от пациентите на Humira и при 2,4% от лекуваните с контрола пациенти.

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

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

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана доза-ограничаваща токсичност по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са били многократно прилагани интравенозни дози от

10 mg/kg, които са около 15 пъти по-високи от препоръчителната доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- α).

АТС код: L04AB04

Механизъм на действие

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

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

Фармакодинамични ефекти

След лечение с Humira се наблюдава бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (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, улцерозен колит и гноен хидраденит след лечение с Humira. При пациенти с болестта на Crohn е наблюдавано понижаване на броя на клетките, експресиращи маркерите на възпалението в дебелото черво, включително значимо намаление в експресията на 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. Болката на мястото на инжектиране на Humira 40 mg/0,4 ml е оценена в две рандомизирани, активно контролирани, единичнослепи кръстосани проучвания с два периода.

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

Проучване II на РА е оценявало 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и са провели неуспешно лечение с поне един

модифициращ заболяването антиревматичен продукт. Прилагани са дози от 20 или 40 mg Humira чрез подкожно инжектиране през седмица с плацебо в алтернативните седмици или всяка седмица, в продължение на 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са позволявани други модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти.

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

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

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

Всяко от проучванията VI и VII на РА е оценявало по 60 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит на възраст ≥ 18 години. Включените пациенти са били приемащи в момента Humira 40 mg /0,8 ml и са измервали средната си болка на мястото на инжектиране като минимум 3 cm (по Визуално-аналогова скала от 0-10 cm) или са били пациенти, които са започвали прием на Humira 40 mg /0,8 ml. Пациентите са били рандомизирани за прилагане на единична доза Humira 40 mg /0,8 ml или Humira 40 mg /0,4 ml, последвана от еднократно инжектиране на обратното лечение при следващата доза.

Първичната крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторичната крайна точка в проучване IV на РА е било установяването на процента от пациенти, които са достигнали отговор 20 по ACR в Седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V на РА е била установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в Седмица 52. Проучвания III и V на РА са имали за допълнителна първична крайна точка в Седмица 52 установяването на забавяне на прогресията на заболяването (според рентгенологичните резултати). Проучване III на РА е имало за първична крайна точка и установяването на промените в качеството на живот. Първична крайна точка в проучвания VI и VII на РА е била болката на мястото на инжектиране непосредствено след инжектиране, измервано по Визуално-аналогова скала от 0-10 cm.

Отговор по ACR

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

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

Таблица 9
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 откритото продължение на проучване V на РА, при проследяване на пациентите, степента на отговор по ACR се е задържала в продължение на до 10 години. От 542 пациенти, рандомизирани за лечение с Humira 40 mg през седмица, 170 пациенти продължават да се лекуват с Humira 40 mg през седмица в продължение на 10 години. Сред тях 154 пациенти (90,6%) са имали отговор 20 по ACR, 127 пациенти (74,7%) са имали отговор 50 по ACR и 102 пациенти (60%) са имали отговор 70 по ACR.

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

Рентгенологичен отговор

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

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 10
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 11).

Таблица 11
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%, $p < 0,001$).

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

Качество на живот и физически функции

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физически функции са били оценени, използвайки индекса на инвалидизация от “Въпросника за оценка на здравето” (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани проучвания, чието установяване е било предварително уточнена първична крайна точка в Седмица 52 при проучване III на РА. Всички дозировки/схеми на прилагане на Humira в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо 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, подобренето 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 подобренето се е задържало през цялото това време.

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

Болка на мястото на инжектиране

За сборните кръстосани проучвания VI и VII на РА статистически значима разлика за болка на мястото на инжектиране непосредствено след прилагане на дозата е наблюдавана между Humira 40 mg /0,8 ml и Humira 40 mg /0,4 ml (средна стойност по Визуално-аналогова скала от 3,7cm спрямо 1.2 cm, скала от 0-10 cm, $P < 0,001$). Това е представлявало 84% средно намаление на болката на мястото на инжектиране.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Ефектът на Humira 40 mg, прилаган през седмица, е бил оценен при 393 пациенти в две рандомизирани 24-седмични, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен анкилозиращ спондилит (средната изходна оценка за активността на заболяването

[Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath - BASDAI] е била 6,3 при всички групи), които са имали недостатъчен отговор към стандартната терапия. Седемдесет и девет пациенти (20,1%) са били лекувани съпътстващо с модифициращи заболяването антиревматични лекарствени продукти и 37 пациенти (9,4%) – с глюкокортикоиди. Заслепеният период е бил последван от открит период, по времето на който пациентите са получавали Humira 40 mg, прилаган през седмица, подкожно, в продължение на до 28 допълнителни седмици. Пациентите (n=215, 54,7%), които не са постигнали оценка при анкилозиращ спондилит (ASAS) 20 на 12-та, 16-та, или 20-та седмица, вследствие на ранна промяна са получавали 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 AC при 315 пациенти, резултатите са показали статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на анкилозиращия спондилит при пациентите, лекувани с Humira, в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Значим отговор е отбелязан първо на седмица 2 и е поддържан през всичките 24 седмици (таблица 12).

Таблица 12
Отговор на лечението при плацебо-контролирано проучване на AC – Проучване I
Намаляване на признаците и симптомите

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

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

^a Оценки при анкилозиращ спондилит

^b Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

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

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

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с nr-axSpA. Проучването nr-axSpA I оценява пациенти с активен nr-axSpA. Проучването nr-axSpA II е проучване с прекъсване на лечението при пациенти с активен nr-axSpA, които са постигнали ремисия по време на лечение с Humira в открито проучване.

Проучване nr-axSpA I

При проучването nr-axSpA I Humira 40 mg през седмица е била оценена при 185 пациенти в рандомизирано, 12-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с активен nr-axSpA (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването 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%) пациенти са лекувани съпътстващо с болест-модифициращи антиревматични лекарства и 146 (79%) пациенти с НСПВС. Двойнослепият период е последван от отворен период, по време на който пациентите получават подкожно Humira 40 mg през седмица, допълнително до 144 седмици. Резултатите в Седмица 12 показват статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на активен nr-axSpA, при пациенти, лекувани с Humira, в сравнение с плацебо (Таблица 13).

Таблица 13
Резултати за ефикасност при плацебо-контролирано проучване nr-axSpA I

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%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{b,г,д}	-0.3	-1.0***
ASDAS Inactive Disease	4%	24%***
hs-CRP ^{г,е,ж}	-0.3	-4.7***
SPARCC ^з MRI Sacroiliac Joints ^{г,и}	-0.6	-3.2**
SPARCC MRI Spine ^{г,и}	-0.2	-1.8**

а Оценка на Международно дружество по спондилоартрит

б Bath индекс на активност на заболяването анкилозираш спондилит

в Скор за активност на заболяването анкилозираш спондилит

г Средна промяна от изходното ниво

д n=91 плацебо и n=87 Humira

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

ж n=73 плацебо and n=70 Humira

з Сдружение за изследване на анкилозираш спондилоартрит в Канада

и n=84 плацебо и Humira

й n=82 плацебо и n=85 Humira

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

В открито разширение, подобрието на признаците и симптомите е поддържано с терапия с Humira до Седмица 156.

Намаляване на възпалението

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

Качество на живот и физическа активност

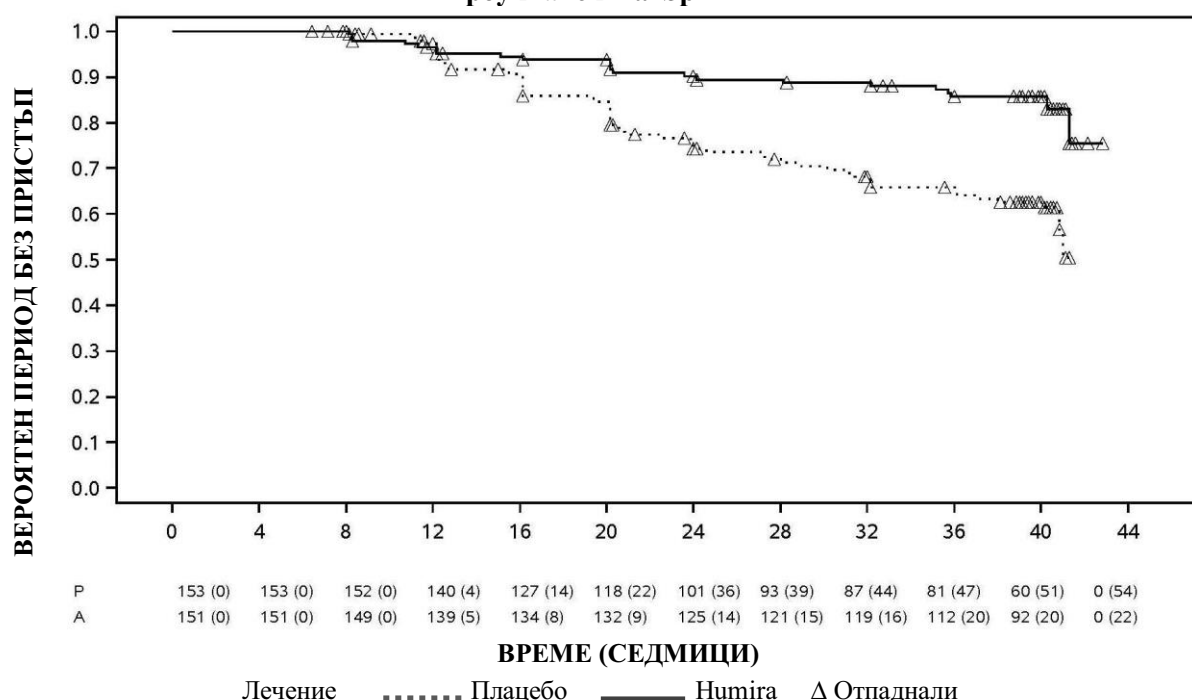
Свързаното със здравето качество на живот и физическа активност са оценени с помощта на HAQ-S и SF-36 въпросници. От изходно ниво до 12-та седмица Humira е показала статистически значимо по-голямо подобрение в крайният резултат на HAQ-S, и при SF-36 резултат на физическата компонента (PCS), в сравнение с плацебо. Подобряване на качеството на живот и физическата активност е било поддържано по време на открито продължение до Седмица 156.

Проучване nr-axSpA II

673 пациенти с активен nr-axSpA (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозираш спондилит по Bath (BASDAI) е 7.0] с неадекватен отговор към ≥ 2 НСПВС или непоносимост или притивопоказания за НСПВС са включени в открития период на проучването nr-axSpA II, през което време получават Humira 40 mg през седмица в продължение на 28 седмици. За тези пациенти има обективни доказателства за възпаление на сакроилиачните стави или гръбначния стълб, доказани с ЯМР или повишени нива на hs-CRP. Пациентите, които постигат устойчива ремисия в продължение на минимум 12 седмици (N=305) (ASDAS < 1,3 на Седмици 16, 20, 24 и 28) през открития период, в следствие са рандомизирани да получават или продължение на лечението с Humira 40 mg през седмица (N=152), или плацебо (N=153) за допълнителен период от 40 седмици в условията на двойно-сляп плацебо-контролиран период (обща продължителност на проучването 68 седмици). На пациентите с пристъп на болестта по време на двойно-слепия период е разрешено спасително лечение с Humira 40 mg през седмица в продължение на минимум 12 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност е делът на пациенти без пристъп на болестта до Седмица 68 от проучването. Пристъп по определение е оценка по ASDAS ≥ 2.1 при две последователни посещения през период от четири седмици. По-голяма част от пациентите, приемащи Humira, не получават пристъп на болестта през двойно-слепия период, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо (70,4% спрямо 47,1%, $p < 0.001$) (Фигура 1)

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



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

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

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

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

Двойно-сляпо Отговор в Седмица 68	Плацебо N=153	Humira N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a частична ремисия	26,8%	42,1%**
ASDAS ^b Неактивно заболяване	33,3%	57,2%***
Частичен пристъп ^г	64,1%	40,8%***

^a Оценка на Международно дружество по спондилоартрит

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

^в Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит

^г Частичен пристъп по определение е оценка по ASDAS $\geq 1,3$, но < 2,1 при две последователни посещения.

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

Псориатичен артрит

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

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

Таблица 15
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 съпътстващо лечение с метотрексат.

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

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

Лечението с Humira е намалило степента на прогресия на периферното ставно увреждане, в сравнение с лечението с плацебо, според измерената промяна от изходното ниво на mTSS (средна стойност + SD), $0,8 \pm 2,5$ 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 Индекс за площ на засягане и тежест на псориазис (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 A, 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 B 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 A, са били повторно рандомизирани в период B 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 16 и 17).

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

	Плацебо N=398 N(%)	Humira 40 mg през седмица N=814 N(%)
≥PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^б
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^б
PGA: 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 17
Ps Проучване II (CHAMPION) - Резултати за ефикасност в Седмица 16

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

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

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

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

в периода на прекратяване на лечението). Сходен профил на безопасност, с този преди прекратяване на лечението, е наблюдаван и по време на възобновеното лечение.

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

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

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

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg Humira, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с Humira за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноктите включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж Таблица 18). Humira показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата (BSA $\geq$ 10% (60% от пациентите) и BSA<10% и $\geq$ 5% (40% от пациентите)).

Таблица 18: Ps Проучване IV - Резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

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

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

Гноен хидраденит

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания и едно удължено отворено проучване при възрастни пациенти с

умерен до тежък гноен хидраденит (ГХ), които са имали непоносимост, противопоказание или недостатъчен отговор на най-малко 3-месечен пробен период на системна терапия с антибиотици. Пациентите в ГХ-I и ГХ-II са имали заболяване в стадий II или III по Hurley, с най-малко 3 абсцеса или възпалителни възли.

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

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

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

Клиничен отговор

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

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

Таблица 19: Резултати от ефикасността в 12-та седмица, проучвания ГХ I и II

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

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

В седмица 12 е било демонстрирано по-голямо подобрение от изходното ниво в сравнение с плацебо в специфичното за кожата, свързано със здравето качество на живот, измерено чрез Дерматологичния индекс на качество на живот (DLQI; проучвания ГХ-I и ГХ-II), в общата удовлетвореност на пациента от медикаментозно лечение, измерена чрез Въпросника за удовлетворение от лечението с медикаменти (TSQM; проучвания ГХ-I и ГХ-II), и във физическо здраве, измерено чрез обобщената оценка по физическата компонента на SF-36 (проучване ГХ-I).

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

Таблица 20: Дял на пациентите^a, постигнали HiSCR^b в седмици 24 и 36 след преназначаване на терапията на един път седмично Humira в седмица 12

	Плацебо (прекръпяване на лечението) N = 73	Humira 40 mg през седмица N = 70	Humira 40 mg седмично N = 70
Седмица 24	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
Седмица 36	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)
^a Пациенти с поне частичен отговор на Humira 40 mg седмично след 12 седмици на лечение.			
^b Пациентите, отговарящи на определените от протокола критерии за загуба на отговор или за липса на подобрение, са задължени да прекратят проучванията и са считани за неповлияни.			

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

Сред пациентите, чието лечение с Humira е било прекратено в 12-а седмица на проучванията ГХ-I и ГХ-II, процентът на HiSCR 12 седмици след повторно започване на лечение с Humira 40

mg веднъж седмично се връща до нива, сходни с наблюдаваните преди прекратяването му (56,0%).

Болест на Crohn

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

Индукцирането 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. След Седмица 8 е разрешено постепенно намаляване на кортикостероидите.

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

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

	Проучване I на CD: пациенти, неприятели инфликсимаб			Проучване II на CD: пациенти, предходно приятели 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 22. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

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

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

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

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

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

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

Качество на живот

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

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози Humira са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (резултат/скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски подрезултат от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

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

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

Пациентите, започнали с 160/80 mg 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 23.

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

	Плацебо	Humira 40 mg през седмица
Седмица 52	N=246	N=248
Клиничен отговор	18%	30%*
Клинична ремисия	9%	17%*
заздравяване на лигавиците	15%	25%*
Пациенти в ремисия без стероиди ≥ 90 дни ^a	6% (N=140)	13%* (N=150)
Седмица 8 и 52		
Продължителен отговор	12%	24%**
Продължителна ремисия	4%	8%*
Продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

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

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

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

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

^a От пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

От пациентите, при които е наблюдаван отговор през Седмица 8, 47% са имали отговор, 29% са били в ремисия, 41% са показали заздравяване на лигавицата и 20% са били в ремисия без стероиди ≥ 90 дни през Седмица 52.

Приблизително 40% от пациентите в проучване UC-II са били с неуспешна предшестваша 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 предшестваша анти-TNF терапия, ремисия в Седмица 52 е достигната от 3% от пациентите на плацебо и 10% от тези на адалимумаб.

Пациентите от проучванията UC-I и UC-II са имали възможност да продължат в отворено, дългосрочно разширено проучването (UC III). След тригодишна терапия с адалимумаб 75% (301/402) продължават да са в клинична ремисия според частичния скор по Mayo.

Честота на хоспитализация

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

Качество на живот

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

Увеит

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

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

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

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

Пациентите, приключили участието си в проучвания UV I и UV II, отговарят на условията за включване в неконтролирано дългосрочно продължение на проучването с първоначално планирана продължителност 78 седмици. На пациентите се разрешава да продължат приема на лекарството по проучването след седмица 78, докато получат достъп до Humira.

Клиничен отговор

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

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

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

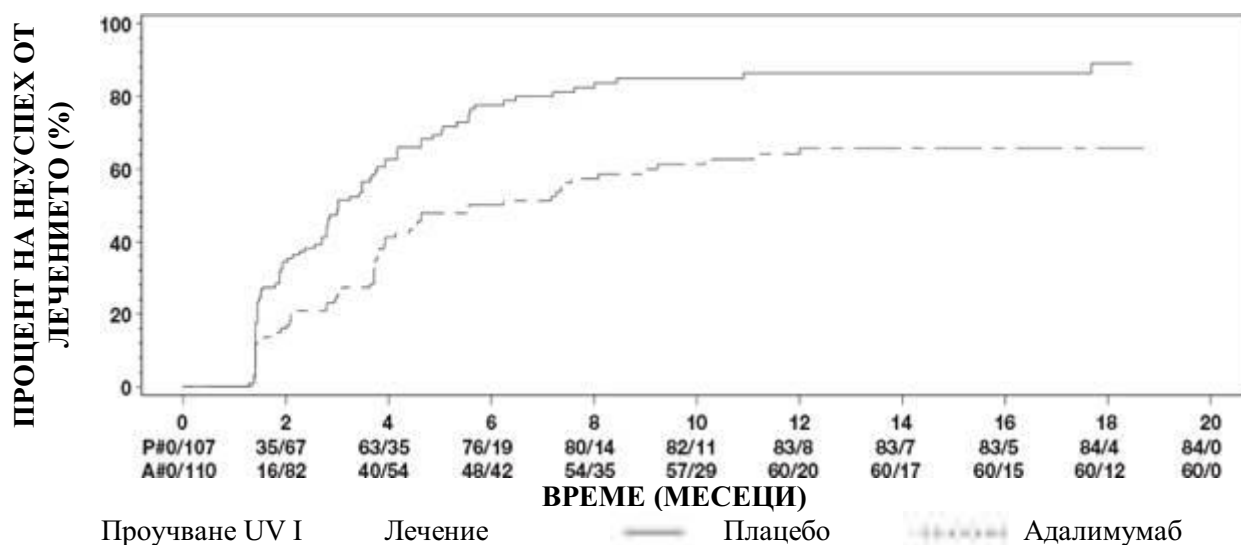
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

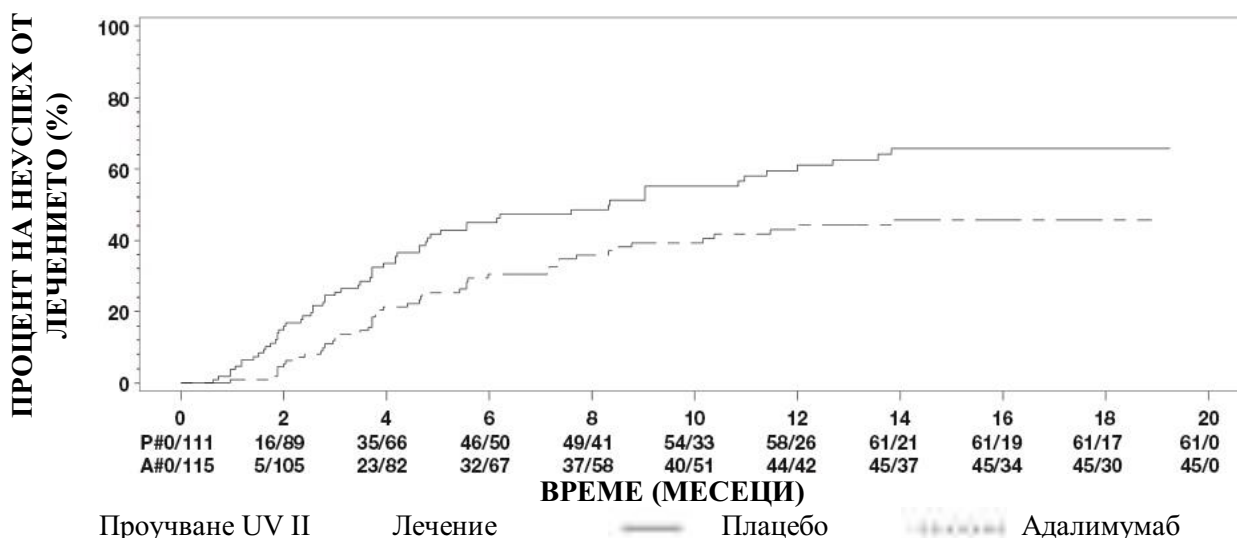
^aКР (коефициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни рискове с отчитане на лечението като фактор.

^бДвустранна P-стойност от log-rank тест.

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

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





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

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

От 424 пациенти, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 60 пациенти се считат за неподходящи за участие (напр. поради отклонения или поради вторични усложнения на диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 364 пациенти, 269 годни за оценка пациенти (74%) са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 216 (80,3%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, АС клетки степен $\leq 0,5+$, VH степен $\leq 0,5+$), със съпътстващ стероид в доза $\leq 7,5$ mg дневно, и 178 (66,2%) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,6% от очите на седмица 78. Данните за периода след седмица 78 обикновено съответстват на тези резултати, но броят на включените участници намалява след този период. Като цяло сред пациентите, които прекратяват участието си, 18% са прекратили поради нежелани събития, а 8% – поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

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

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-адалимуаб антитела по време на 6- до 12-месечния период. При основните проучвания, анти-адалимуаб антитела са били идентифицирани при 5,5% (58/1 053) от пациентите, лекувани с адалимуаб, в сравнение с 0,5% (2/370) на плацебо. При пациенти, неприемали съпътстващо метотрексат, честотата е била 12,4%, в сравнение с 0,6%, когато адалимуаб е бил прилаган като допълнение към метотрексат.

При пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години анти-адалимуаб антитела са били установени при 15,8% (27/171) от пациентите (), лекувани с адалимуаб. 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 адалимуаб е бил прилаган като допълнение към метотрексат. При пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до 4 години или възраст над 4 години с телесно тегло <15 kg, анти-адалимуаб антитела са били установени при 7% (1/15) от пациентите, като единственият пациент е приемал съпътстващо метотрексат.

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

При пациенти с псориазис артрит, анти-адалимуаб антитела са установени при 38 от 376 пациенти (10%), лекувани с адалимуаб. При пациентите, които не са получавали съпътстващо метотрексат, честотата е била 13,5% (24 от 178 пациенти), докато при получаващите адалимуаб 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 адалимуаб. При пациентите, които не са получавали съпътстващо метотрексат, честотата е била 8,6% (16 от 185), докато при получаващите адалимуаб като допълнение към метотрексат, честотата е била 5,3 % (1 от 19 пациенти).

При пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит анти-адалимуаб антитела са установени при 8 от 152 участници (5,3%), лекувани непрекъснато с адалимуаб.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

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

пЮИА-I

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в мултицентрово, рандомизирано, двойнослепо, паралелногрупово проучване при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са разделени в две групи, лекувани с МТХ (метотрексат) или нелекувани с МТХ. Пациентите от групата на нелекуваните с метотрексат или никога не са били лекувани с МТХ или са били изтеглени от лечение с МТХ най-малко две седмици преди прилагане на проучваното лекарство. Пациентите са останали на установена доза НСПВС и/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, средна и максимална доза по време на фазата OL LI е представено в таблица 25.

Таблица 25

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

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

Пациентите, показващи педиатричен отговор 30 по ACR (Американския колеж по радиология) в Седмица 16, са били преценени като подходящи за рандомизиране в двойнослепата (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 обостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо 30% влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, в ≥ 2 активни стави и надхвърлящо 30% подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение.

Таблица 26
Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

Група	MTX		Без MTX	
Фаза				
OL-LI 16 седмици				
Пед. отговор 30 по ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Резултати за ефикасност				
Двойносляпа 32 седмици	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) ^б	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^в
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 единична 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 участници, по време на проучването са използвали MTX, като по-рядко се съобщава за съпътстваща употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

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

Артрит, свързан с ентезит

Безопасността и ефикасността на Humira са оценявани в едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично изпитване при 46 педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години) с умерен артрит, свързан с ентезит. Пациентите са рандомизирани да получат на 24 mg/m² телесна повърхност (body surface area, BSA) Humira до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от открит (OL) период, по време на който пациентите са получавали 24 mg/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 156 при 26 от 31(84%) пациенти в групата на Humira, останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подути стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Плакетен псориазис при педиатрични пациенти

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

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

Таблица 27: Резултати за ефикасност при педиатричен плакетен псориазис след 16 седмици

	MTX ^a N=37	Humira 0,8 mg/kg през седмица N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Чисто/минимално ^b	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = метотрексат ^b P=0,027, Humira 0,8 mg/kg спрямо MTX ^b P=0,083, Humira 0,8 mg/kg спрямо MTX		

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

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

Гноен хидраденит при юноши

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

Болест на Crohn 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 28.

Таблица 28		
Поддържаща схема		
Тегло на пациента	Ниска доза	Стандартна доза
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

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

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

Таблица 29 Педиатрично проучване на CD PCDAI Клинична ремисия и Отговор			
	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица N = 93	Ниска Доза 20/10 mg през седмица N = 95	P стойност*
Седмица 26			
Клинична ремисия	38,7%	28,4%	0,075
Клиничен отговор	59,1%	48,4%	0,073
Седмица 52			
Клинична ремисия	33,3%	23,2%	0,100
Клиничен отговор	41,9%	28,4%	0,038
* p стойност за Стандартната доза спрямо Ниската доза			

Таблица 30 Педиатрично проучване на CD Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата			
	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица	Ниска Доза 20/10 mg през седмица	P стойност ¹
Прекратили кортикостероидите	N= 33	N=38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили 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 дрениращи фистулина изходно ниво за поне 2 последователни визити след изходно ниво

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

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

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

включването, е разрешено постепенно намаляване на лечението с кортикостероиди след Седмица 4.

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

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

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

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

Резултати за ефикасността

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

Честотите на клинична ремисия според PMS на Седмица 8 за пациентите във всяка двойно-сляпа индукционна група с Humira са представени в Таблица 31.

Таблица 31: Клинична ремисия според PMS на 8 седмици

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

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

Таблица 32: Резултати за ефикасността на 52 седмици

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

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

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

Таблица 33: Резултати за изследователски крайни точки според PUCAI

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

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

Качество на живот

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

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

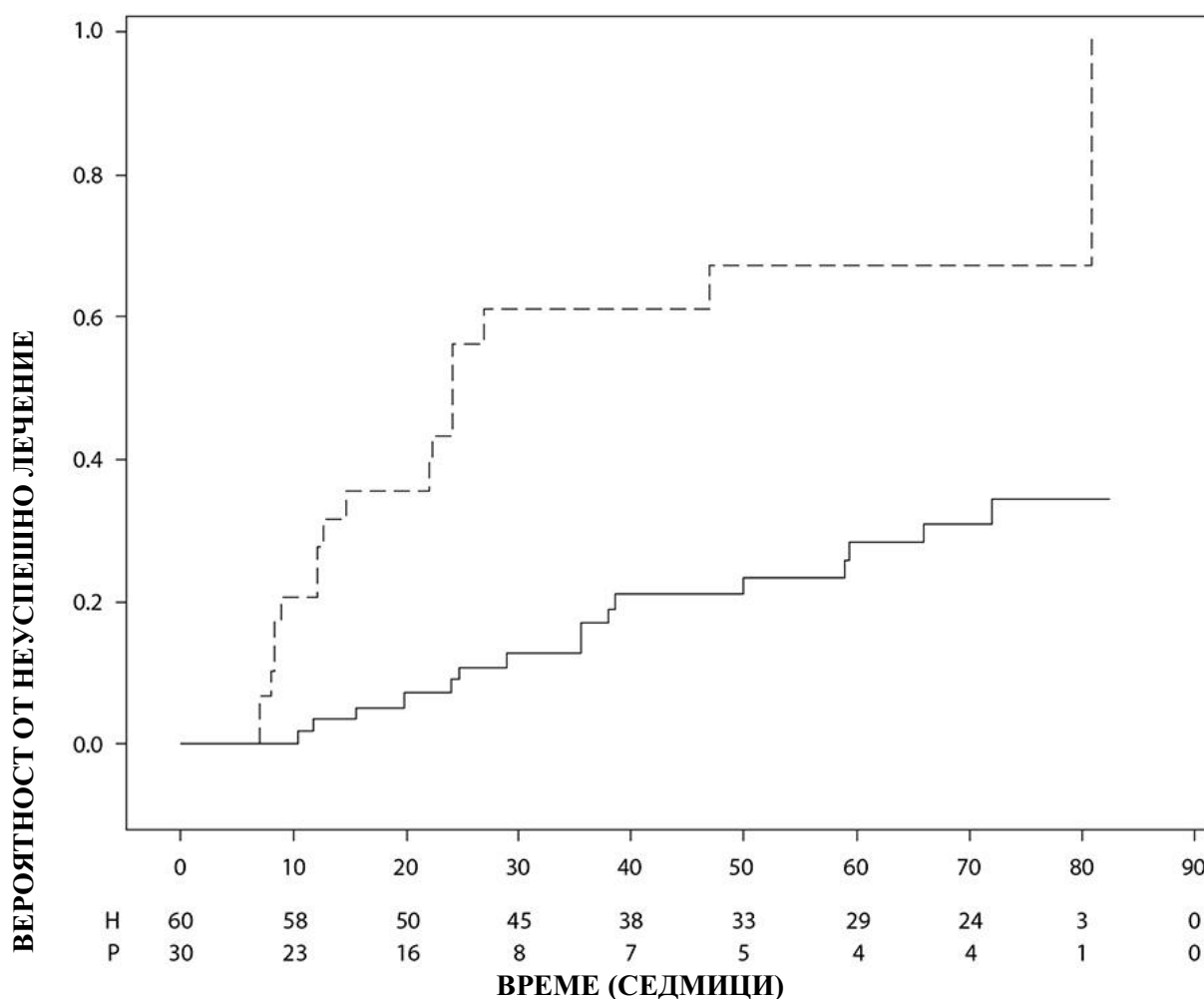
Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в рандомизирано, двойнослепо, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са приемали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

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

Клиничен отговор

Адалимумаб значително забавя времето до неуспех от лечението в сравнение с плацебо (вж. Фигура 3, $P < 0.0001$ от log rank тест). Медианата на времето до неуспех от лечението е 24,1 седмици при пациенти, лекувани с плацебо, докато средното време до неуспех от лечението не е било възможно да се оцени за пациенти, лекувани с адалимумаб, тъй като по-малко от половината от тези пациенти са имали неуспех от лечението. Адалимумаб значително намалява риска от неуспех от лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от КР (коefficient на риска = 0,25 [95% ИД: 0,12, 0,49]).

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



Забележка: Р = плацебо (брой в риск); Н = HUMIRA (брой в риск)

5.2 Фармакокінетичні свойства

Абсорбция и распределение

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 средния полуживот в терминална фаза 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 съпътстващо прилагане на метотрексат) и съответно 8 до 9 µg/ml (при съпътстващо прилагане на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в равновесното състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

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

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст 2 до <4 години или на възраст 4 години и повече, с тегло <15 kg, лекувани с адалимумаб 24 mg/m², средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в равновесно състояние са били 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и 7,9 ± 5,6 µg/ml (71.2% CV) при съпътстващо прилагане на метотрексат.

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

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

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

След приложението на 0,8 mg/kg (максимално 40 mg) подкожно през седмица на педиатрични пациенти с хроничен плакaten псориазис средната $\pm$ SD равновесна минимална концентрация на адалимумаб е приблизително 7,4 $\pm$ 5,8 μ g/ml (79% CV).

При възрастни пациенти с гноен хидраденит дозата от 160 mg Numira в седмица 0, последвана от 80 mg в седмица 2, постига минимални концентрации на адалимумаб в серума от

приблизително 7-8 µg/ml в седмица 2 и седмица 4. Средните най-ниски концентрации в равновесно състояние от седмица 12 до седмица 36 са приблизително 8 до 10 µg/ml по време на лечението с адалимумаб 40 mg всяка седмица.

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

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

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в открито проучване в Седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло от 40 kg. В Седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица) в групи на 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.

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

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

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

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

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

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

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

Елиминиране

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

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
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка за еднократна употреба Numira могат да се съхраняват при температура до максимум 25°C за период до 14 дни. Спринцовката или писалката трябва да бъде защитена от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 14-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Numira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Опаковки с:

- 1 предварително напълнена спринцовка (0,4 ml стерилен разтвор) и 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 2 предварително напълнени спринцовки (0,4 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 4 предварително напълнени спринцовки (0,4 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 6 предварително напълнени спринцовки (0,4 ml стерилен разтвор) всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.

Numira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

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

Опаковки с:

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

- 4 предварително напълнени писалки (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.
- 6 предварително напълнени писалки (0,4 ml стерилен разтвор), всяка с 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/03/256/012

EU/1/03/256/013

EU/1/03/256/014

EU/1/03/256/015

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/03/256/016

EU/1/03/256/017

EU/1/03/256/018

EU/1/03/256/019

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

Дата на първо разрешаване: 8 септември 2003 г.

Дата на последно подновяване: 8 септември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

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

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

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

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

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всяка доза от 80 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Humira в комбинация с метотрексат е показан за:

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

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

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

Псориазис

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

Гноен хидраденит (ГХ)

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

Болест на Crohn

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Улцерозен колит

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Увеит

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Humira трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на състояния, за които Humira е показан. Препоръчително е

офталмолозите да се консултират с подходящ специалист преди започване на лечение с Humira (вж. точка 4.4). На пациентите, лекувани с Humira трябва да се дава напомняща карта на пациента.

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

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

Дозировка

Ревматоиден артрит

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

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

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

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

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

Псориазис

Препоръчителната доза Humira за възрастни пациенти е първоначална доза от 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, една седмица след първоначалната доза. За поддържаща доза е налична Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка и/или в предварително напълнена спринцовка.

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

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

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

Гноен хидраденит

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

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

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

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

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

Болест на Crohn

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

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

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

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

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

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

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Humira при възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg в Седмица 0 (приложени като две 80 mg инжекции в

един ден или като една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни) или 80 mg в Седмица 2. След индукционното лечение, препоръчителната доза е 40 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране.

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

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

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

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

Увеит

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

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

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

Специални популации

Хора в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

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

Таблица 1. Доза Humira при педиатрични пациенти с болест на Crohn

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

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

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

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

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

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

Таблица 2. Доза Humira за педиатрични пациенти с улцерозен колит

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

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

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

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

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

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

Таблица 3. Доза Humira при педиатрични пациенти с увеит

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

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

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

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

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

Начин на приложение

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

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

4.3 Противопоказания

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

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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

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

Инфекции

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

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

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Numira, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, прилагането на Numira трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Изисква се повишено внимание, когато лекарите обмислят прилагане на Numira 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 Numira.

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

Туберкулоза

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

Преди започване на лечението с Numira 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 напомнящата карта на пациента. На предписващите се напомня за риска от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани.

Ако се диагностицира активна туберкулоза, лечението с Numira 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 Numira, и в съответствие с местните препоръки.

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

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

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

Други опортюнистични инфекции

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

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

Реактивация на хепатит В

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

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

Неврологични събития

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

Humira, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

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

Имуносупресия

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

Злокачествени и лимфопрролиферативни 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 инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи Humira.

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

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

Застойна сърдечна недостатъчност

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

Автоимунни процеси

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

Едновременно прилагане на биологични DMARDS или TNF-антагонисти

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

Съпътстващото прилагане на адалимумаб с други биологични DMARDS (например анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва, поради възможно 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 планира хирургична интервенция трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Humira, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Налице е ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават Humira.

Тънкочревна непроходимост

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

Хора в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всяка доза от 80 mg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Humira е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориатичен артрит, приемащи Humira като монотерапия и такива на

съпътстващо лечение с метотрексат. Когато Humira е даван съпътстващо с метотрексат, образуването на антитела е било по-ниско, в сравнение с прилагането 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

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

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

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

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

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

Най-често докладваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и 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

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е преставен по системо-органи класове и честота в таблица 4 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системо-органи класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 4
Нежелани реакции

Системо-органи 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 кокцидиомикоза, 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**, солидни тумори на вътрешните органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	Левкемия ¹⁾
	С неизвестна честота	Хепатоспленален Т-клетъчен лимфом ¹⁾ Меркел-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾ , Сарком на Kaposi
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза ¹⁾ , васкулит
	Редки	Анафилаксия ¹⁾
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация

Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много чести	Главоболие
	Чести	Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни окончания
	Нечести	Мозъчносъдови инциденти ¹⁾ тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите
	Нечести	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Глухота, тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	Тахикардия
	Нечести	Миокарден инфаркт ¹⁾ аритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, зачервяване, хематом
	Нечести	Аневризма на аортата оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробен емболизъм ¹⁾ интерстициална белодробна болест,

		хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит, плеврален излив ¹⁾
	Редки	Белодробна фиброза ¹⁾
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, 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, алоpecia ¹⁾ , пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване, поява на белези
	Редки	Еритема мултиформе ¹⁾ синдром на Stevens-Johnson ¹⁾ ,

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

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

**включително отворените продължения на проучванията

¹⁾ включително данни от спонтанни съобщения

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

Гноен хидраденит

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

Увеит

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

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

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

Инфекции

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

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

При контролираните и отворени проучвания при деца и възрастни с Humira са докладвани сериозни инфекции (включително фатални инфекции, които са възникнали рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или екстрапулмонална хистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиомикоза, 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 498,1 пациентогодини по време на клинични проучвания с Humira при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациенто-години по време на клинично изпитване с Humira при педиатрични пациенти с хроничен плакетен псориазис. Не са

наблюдавани злокачествени заболявания при 93 педиатрични пациенти с експозиция от 65,3 пациентогодини по време на клинично изпитване с Humira при педиатрични пациенти с улцерозен колит. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациенто-години, по време на клинично изпитване с Humira при педиатрични пациенти с увеит.

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

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

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, честотата на спонтанно съобщените злокачествени заболявания е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Честотите на спонтанно съобщените немеланомни форми на кожен рак и лимфоми са съответно приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

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

Автоантитела

При проучвания I - V 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 псориаатичен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупус-подобен синдром. Пациентите са се подобрили след преустановяване на лечението. Нито един пациент не е развил лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориаатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици,

повишаване на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

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

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ (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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ (горната граница на нормата) при 2,6% (5/192) от пациентите, като 4 от тях са приемали съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

В контролирани клинични проучвания фаза 3 на Humira при пациенти с плакетен псориазис с контролен период от 12 до 24 седмици повишаване на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ (горната граница на нормата) настъпва при 1,8% от лекуваните с Humira пациенти и при 1,8% от лекуваните контролни пациенти.

Не е наблюдавано повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ в клиничното изпитване фаза 3 на Humira при педиатрични пациенти с плакетен псориазис.

В контролирани клинични проучвания с Humira (начални дози от 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2, следвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4) при пациенти с гноен хидраденит, с продължителност на контролния период, варираща от 12 до 16 седмици, повишаване на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ се наблюдава при 0,3% от пациентите, лекувани с Humira и при 0,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани проучвания на Humira (начални дози 80 mg в Седмица 0, следвани от 40 mg през седмица, започвайки от Седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици с медиана на експозицията съответно 166,5 дни при пациенти, лекувани с Humira, и 105,0 дни при лекуваните с контрола пациенти увеличение на стойностите на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ е настъпило при 2,4% от пациентите на Humira и при 2,4% от лекуване с контрола пациенти.

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

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

да предхождат чернодробната недостатъчност, като хепатит, включително автоимунен хепатит при пациенти, получаващи адалимумаб.

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- α).

АТС код: L04AB04

Механизъм на действие

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

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

Фармакодинамични ефекти

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

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

намаление в експресията на 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. Болката на мястото на инжектиране на Humira 40 mg/0,4 ml е оценена в две рандомизирани, активно контролирани, единичнослепи кръстосани проучвания с два периода.

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

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

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

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

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

Всяко от проучванията VI и VII на РА е оценявало по 60 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит на възраст ≥ 18 години. Включените пациенти са били приемащи в момента Humira 40 mg /0,8 ml и са измервали средната си болка на мястото на инжектиране като минимум 3 cm (по Визуално-аналогова скала от 0-10 cm) или са били пациенти, които са започвали прием на Humira 40 mg /0,8 ml. Пациентите са били рандомизирани за прилагане на единична доза Humira 40 mg /0,8 ml или Humira 40 mg /0,4 ml, последвана от еднократно инжектиране на обратното лечение при следващата доза.

Първичната крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторичната крайна точка в проучване IV на РА е било установяването на процента от пациенти, които са достигнали отговор 20 по ACR в Седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V на РА е била установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в Седмица 52. Проучвания III и V на РА са имали за допълнителна първична крайна точка в Седмица 52 установяването на забавяне на прогресията на заболяването (според рентгенологичните резултати). Проучване III на РА е имало за първична крайна точка и установяването на промените в качеството на живот. Първична крайна точка в проучвания VI и VII на РА е била болката на мястото на инжектиране непосредствено след инжектиране, измервано по Визуално-аналогова скала от 0-10 cm.

Отговор по ACR

Процентът на лекуваните с Humira пациенти, достигнали отговор 20, 50 и 70 по ACR е бил постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за прилагането на Humira 40 mg през седмица са обобщени в таблица 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 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 болезнени и оточни стави, оценка на лекаря и пациента за активността на заболяването и болката, резултати за индекса на инвалидизация (от Въпросника за оценка на здравето, Health Assessment Questionnaire, HAQ) и стойности на С-реактивния протеин (в mg/dl)) са били 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 6).

Таблица 6
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 ^c
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. ^c p-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията Humira и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.						

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

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

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

Рентгенологичен отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с Humira пациенти са били със средна продължителност на ревматоидния артрит от около 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните увреждания в ставите, която е представена като промяна в модифицирания общ резултат по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, резултата за ерозиите и резултата за стеснението на ставното пространство. Пациентите на Humira/метотрексат са показали статистически значима по-малка рентгенологично оценена прогресия в 6-ия и 12-и месеци, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 7).

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 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 ^б)	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 ^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 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%, $p < 0,001$).

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

Качество на живот и физически функции

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физически функции са били оценени, използвайки индекса на инвалидизация от “Въпросника за оценка на здравето” (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани проучвания, чието установяване е било предварително уточнена първична крайна точка в Седмица 52 при проучване III на РА. Всички дозировки/схеми на прилагане на Humira в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо 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 (FACIT), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

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

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

Болка на мястото на инжектиране

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

Псориазис

Безопасността и ефективността на Humira са проучени при възрастни пациенти с хроничен псориазис с плаки ($\geq 10\%$ BSA засягане и Индекс за площ на засягане и тежест на псориазис (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 9 и 10).

Таблица 9
Ps Проучване I (REVEAL) - Резултати за ефикасност в Седмица 16

	Плацебо N=398 N(%)	Humira 40 mg през седмица N=814 N(%)
≥PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^б
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^б
PGA: 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 10
Ps Проучване II (CHAMPION) - Резултати за ефикасност в Седмица 16

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

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

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

Общо 347 пациенти с траен отговор са участвали в отвореното продължение на проучването за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. В периода на прекратяване на лечението, симптомите на псориазис са се възвърнали постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA “умерено” или по-лошо), приблизително 5 месеца. Нито един от пациентите не е получил ребаунд ефект по време на периода на прекратяване на лечението.

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

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

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

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

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на Humira спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили първоначална доза от 80 mg Humira, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след първоначалната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с Humira за още 26 седмици. Оценка на псориазис на ноктите включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж Таблица 11). Humira показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата ($BSA \geq 10\%$ (60% от пациентите) и $BSA < 10\%$ и $\geq 5\%$ (40% of patients)).

Таблица 11
Ps Проучване IV - Резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

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

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

Гноен хидраденит

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

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

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

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

Клиничен отговор

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

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

Таблица 12: Резултати от ефикасността в 12-та седмица, проучвания ГХ I и II

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

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

В седмица 12 е било демонстрирано по-голямо подобрение от изходното ниво в сравнение с плацебо в специфичното за кожата, свързано със здравето качество на живот, измерено чрез Дерматологичния индекс на качество на живот (DLQI; проучвания ГХ-I и ГХ-II), в общата удовлетвореност на пациента от медикаментозно лечение, измерена чрез Въпросника за удовлетворение от лечението с медикаменти (TSQM; проучвания ГХ-I и ГХ-II), и във физическо здраве, измерено чрез обобщената оценка по физическата компонента на SF-36 (проучване ГХ-I).

При пациенти с поне частичен отговор на Humira 40 mg веднъж седмично в седмица 12 процентът HiSCR в седмица 36 е по-висок при пациентите, които продължават ежеседмично Humira, отколкото при пациенти, при които честотата на приема е била намалена до през седмица или при които лечението е прекратено (вж. Таблица 13).

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

	Плацебо (прекръпяване на лечението) N = 73	Humira 40 mg през седмица N = 70	Humira 40 mg седмично N = 70
Седмица 24	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
Седмица 36	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)
^a Пациенти с поне частичен отговор на Humira 40 mg седмично след 12 седмици на лечение.			
^b Пациентите, отговарящи на определените от протокола критерии за загуба на отговор или за липса на подобрение, са задължени да прекратят проучванията и са считани за неповлияни.			

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

Сред пациентите, чието лечение с Humira е било прекратено в 12-а седмица на проучванията ГХ-I и ГХ-II, процентът на HiSCR 12 седмици след повторно започване на лечение с Humira 40

mg веднъж седмично се връща до нива, сходни с наблюдаваните преди прекратяването му (56,0%).

Болест на Crohn

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

Индукцирането 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. След Седмица 8 е разрешено постепенно намаляване на кортикостероидите.

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

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

	Проучване I на CD: пациенти, неприятели инфликсимаб			Проучване II на CD: пациенти, предходно приятели инфликсимаб	
	Плацебо N=74	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
Поддържане на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

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

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

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

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

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

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

Качество на живот

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

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози Humira са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (резултат/скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски подрезултат от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

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

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

Пациентите, започнали с 160/80 mg 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 16.

Таблица 16
Отговор, ремисия и оздравяване на лигавиците в проучване UC-II
(Процент пациенти)

	Плацебо	Humira 40 mg през седмица
Седмица 52	N=246	N=248
Клиничен отговор	18%	30%*
Клинична ремисия	9%	17%*
заздравяване на лигавиците	15%	25%*
Пациенти в ремисия без стероиди ≥ 90 дни ^a	6% (N=140)	13%* (N=150)
Седмица 8 и 52		
Продължителен отговор	12%	24%**
Продължителна ремисия	4%	8%*
Продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

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

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

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

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

^a От пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

От пациентите, при които е наблюдаван отговор през Седмица 8, 47% са имали отговор, 29% са били в ремисия, 41% са показали заздравяване на лигавицата и 20% са били в ремисия без стероиди ≥ 90 дни през Седмица 52.

Приблизително 40% от пациентите в проучване UC-II са били с неуспешна предшестваша 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 предшестваша анти-TNF терапия, ремисия в Седмица 52 е достигната от 3% от пациентите на плацебо и 10% от тези на адалимумаб.

Пациентите от проучванията UC-I и UC-II са имали възможност да продължат в отворено, дългосрочно разширено проучването (UC III). След тригодишна терапия с адалимумаб 75% (301/402) продължават да са в клинична ремисия според частичния скор по Mayo.

Честота на хоспитализация

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

Качество на живот

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

Увеит

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

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

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

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

Пациентите, приключили участието си в проучвания UV I и UV II, отговарят на условията за включване в неконтролирано дългосрочно продължение на проучването с първоначално планирана продължителност 78 седмици. На пациентите се разрешава да продължат приема на лекарството по проучването след седмица 78, докато получат достъп до Humira.

Клиничен отговор

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

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

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

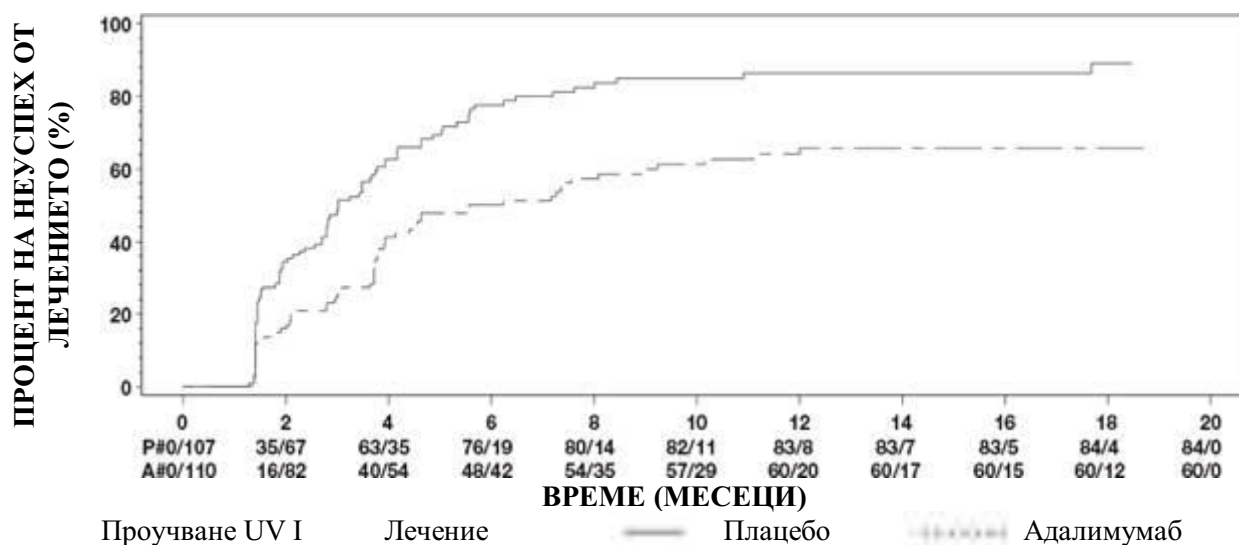
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

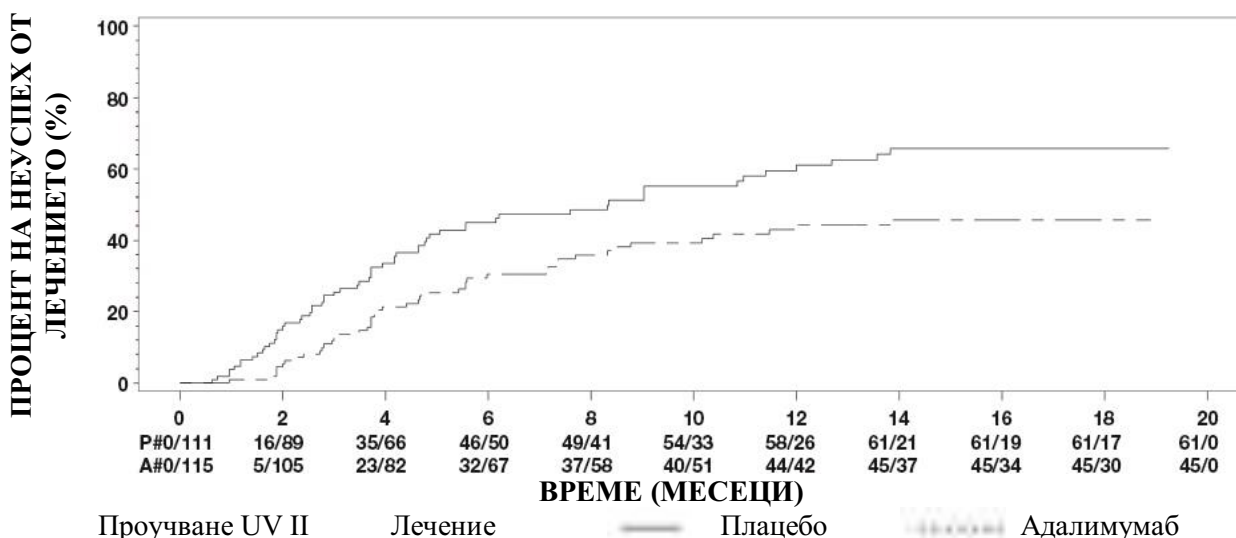
^aКР (коефициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни рискове с отчитане на лечението като фактор.

^бДвустранна P-стойност от log-rank тест.

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

Фигура 1: Криви наKaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)





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

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

От 424 пациенти, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 60 пациенти се считат за неподходящи за участие (напр. поради отклонения или поради вторични усложнения на диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 364 пациенти, 269 годни за оценка пациенти (74%) са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 216 (80,3%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, АС клетки степен $\leq 0,5+$, VH степен $\leq 0,5+$), със съпътстващ стероид в доза $\leq 7,5$ mg дневно и 178 (66,2%) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,6% от очите на седмица 78. Данните за периода след седмица 78 обикновено съответстват на тези резултати, но броят на включените участници намалява след този период. Като цяло сред пациентите, които прекратяват участието си, 18% са прекратили поради нежелани събития, а 8% – поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

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

Имуногенност

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

Пациентите в проучвания с ревматоиден артрит I, II и III са били изследвани в множество времеви точки за анти-адалимумаб антитела по време на 6 до 12-месечния период. При

основните проучвания, анти-адалимумаб антитела са били установени при 5,5% (58/1 053) от пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с 0,5% (2/370) на плацебо. При пациенти, неприятели съпътстващо метотрексат, честотата е била 12,4%, в сравнение с 0,6%, когато адалимумаб е бил прилаган като допълнение към метотрексат.

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

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

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

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

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

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

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

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

Педиатрична популация

Гноен хидраденит при юноши

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

Болест на Crohn 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 18.

Таблица 18 Поддържаща схема		
Тегло на пациента	Ниска доза	Стандартна доза
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

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

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

Таблица 19 Педиатрично проучване на CD PCDAI Клинична ремисия и Отговор			
	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица N = 93	Ниска Доза 20/10 mg през седмица N = 95	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 20 Педиатрично проучване на CD Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата			
	Стандартна Доза 40/20 mg през седмица	Ниска Доза 20/10 mg през седмица	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 дрениращи фистулина изходно ниво за поне 2 последователни визити след изходно ниво

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

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

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

Улцерозен колит при педиатрични пациенти

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

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

На Седмица 8, 62 пациенти, при които е наблюдаван клиничен отговор съгласно Частичен скор по Mayo (Partial Mayo Score, PMS); дефиниран като понижение на PMS ≥ 2 точки и $\geq 30\%$ от

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

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

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

Резултати за ефикасност

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

Честотите на клинична ремисия според PMS на Седмица 8 за пациентите във всяка двойно-сляпа индукционна група с Humira са представени в Таблица 21.

Таблица 21: Клинична ремисия според PMS на 8 седмици

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

На Седмица 52 клинична ремисия според FMS при пациентите с отговор на Седмица 8, клиничен отговор според FMS (дефиниран като понижение на скор по Mayo ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ от изходното ниво) при пациентите с отговор на Седмица 8, заздравяване на лигавицата (дефинирано като ендоскопски субскор по Mayo ≤ 1) при пациентите с отговор на Седмица 8, клинична ремисия според FMS при пациентите с ремисия на Седмица 8 и дялът на участниците с ремисия без кортикостероиди според FMS при пациентите с отговор на Седмица 8 са оценени при пациентите, които получават Humira в двойно-сляпо максимално 40 mg през седмица (0,6 mg/kg) и максимално 40 mg всяка седмица (0,6 mg/kg) поддържащи дози (Таблица 22).

Таблица 22: Резултати за ефикасността на 52 седмици

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

Допълнителните изследователски крайни точки за ефикасност включват клиничен отговор съгласно Индекса за активност на педиатричен улцерозен колит (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (дефинирано като намаление на PUCAI ≥ 20 точки от изходното ниво) и клинична ремисия съгласно PUCAI (дефинирано като PUCAI < 10) на Седмица 8 и Седмица 52 (Таблица 23).

Таблица 23: Резултати за изследователски крайни точки според PUCAI

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

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

Качество на живот

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

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

Увеит при педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на Humira са оценени в рандомизирано, двойнослепо, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с

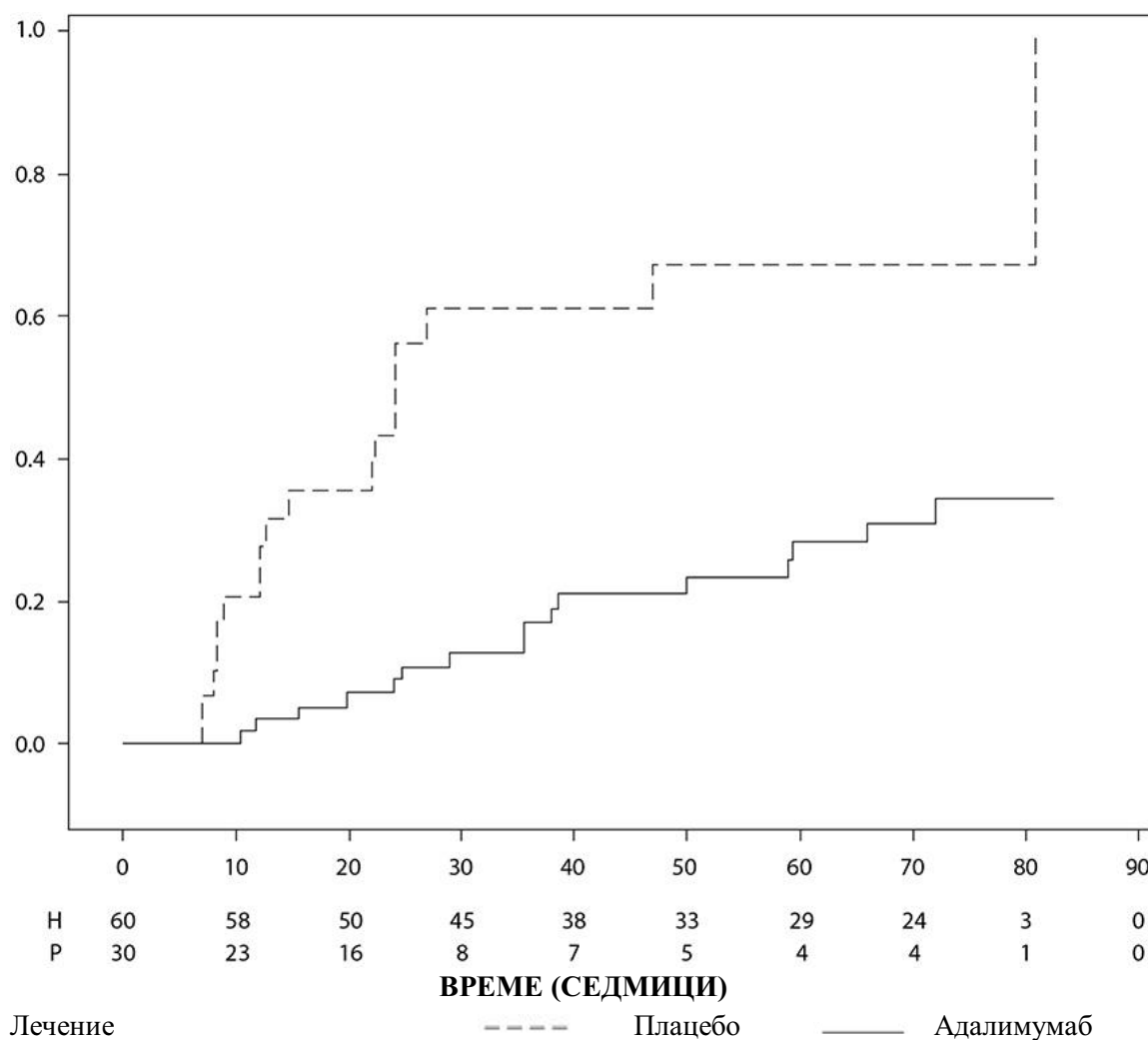
метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са приемали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с основната си доза метотрексат.

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

Клиничен отговор

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

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

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

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

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

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

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

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

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в открито проучване в Седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло от 40 kg. В Седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица) в групи на 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 $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ за групата на стандартна доза и $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ 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 схема на прилагане всяка седмица, средните ($\pm$ SD) серумни концентрации на адалимумаб в Седмица 52 са били $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, седмично) и $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, седмично).

При пациенти с улцерозен колит, 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 $12 \mu\text{g/ml}$ 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 $8 \mu\text{g/ml}$.

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

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

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

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

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

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

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

Елиминиране

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

Чернодробно или бъбречно увреждане

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
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

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

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба (стъкло тип I) с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки с:

- 1 предварително напълнена спринцовка (0,8 ml стерилен разтвор) и 1 тампон, напоен със спирт, в блистер.

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за еднократна употреба от пациента, съдържаща предварително напълнена спринцовка. Спринцовката в писалката е направена от стъкло тип I с глава на буталото (бромобутилова гума) и игла с предпазител на иглата (термопластичен еластомер).

Опаковки с:

- 1 предварително напълнена писалка (0,8 ml стерилен разтвор) и 2 тампона, напоени със спирт, в блистер.
- 3 предварително напълнени писалки (0,8 ml стерилен разтвор) и 4 тампона, напоени със спирт, в блистер.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

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

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
САЩ

и

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km.59.2
Barceloneta
Пуерто Рико 00617

и

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Сингапур 637377

и

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd
23 Tuas South Avenue 6
Сингапур 637022

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

Актуализиран ПУР се подава:

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

- **Допълнителни мерки за минимизиране на риска**

Напомнящите карти на пациента (за възрастни и педиатрични пациенти) съдържат следните важни елементи:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
2 предварително напълнени спринцовки
2 тампона с алкохол

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

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение.

За употреба в педиатрията

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/022

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Humira 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ ФОЛИОТО НА ГНЕЗДОТО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

За употреба в педиатрията

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 20 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/0,2 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.

1 предварително напълнена спринцовка

1 тампон с алкохол

2 предварително напълнени спринцовки

2 тампона с алкохол

4 предварително напълнени спринцовки

4 тампона с алкохол

6 предварително напълнени спринцовки

6 тампона с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Humira 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ
ЛЕНТИТЕ**

ТЕКСТ ВЪРХУ ГНЕЗДОТО В ОПАКОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

40 mg/0,4 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,4 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

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

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка

2 тампона с алкохол

2 предварително напълнени писалки

2 тампона с алкохол

4 предварително напълнени писалки

4 тампона с алкохол

6 предварително напълнени писалки

6 тампона с алкохол

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Humira 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката, за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

40 mg/0,4 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 40 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,4 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

1 тампон, напоен със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.
Съхранявайте спринцовката в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/020

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Humira 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ

ТЕКСТ ВЪРХУ ФОЛИОТО НА БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 80 mg инжекция
адалимумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mg/0,8 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 80 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена писалка

2 тампона със спирт

3 предварително напълнени писалки

4 тампона със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

Само за еднократно приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

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

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Humira 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимумаб

2. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Вижте листовката, за информация относно съхранението.

Само за еднократно приложение.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Humira 80 mg инжекция
адалимумаб
s. c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mg/0,8 ml

6. ДРУГО

ТЕКСТ НА СТИКЕРА ЗА НАПОМНЯНЕ (включен в опаковката)

Humira

Маркирайте Вашия календар с предоставените стикери, за да Ви напомнят датата на следващата Ви доза.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Humira 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди Вашето дете да започне да използва това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди Вашето дете да започне да използва Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента** у себе си или при детето си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като на детето Ви.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да използва Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инжектиране на Humira

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira е предназначена за лечение на възпалителните заболявания, описани по-долу:

- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Плакaten псориазис при педиатрични пациенти
- Болест на Крон при педиатрични пациенти
- Увеит при педиатрични пациенти

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло.

Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено възниква в детска възраст.

Humira се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други

променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде даден Humira за лечение на неговия полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.

Humira се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при пациенти на възраст над 6 години. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде даден Humira за лечение на неговия артрит, свързан с ентезит.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Humira се използва също и за лечение на тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапии не са подействали много добре или не са подходящи.

Болест на Крон при педиатрични пациенти

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде даден Humira за намаляване на симптомите на неговото заболяване.

Увеит при педиатрични пациенти

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на деца, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото.

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление.

Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако то не се повлияе достатъчно от тези лекарства, ще му бъде даден Humira за намаляване на симптомите на неговото заболяване.

2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да използва Humira

Не използвайте Humira

- Ако Вашето дете е алергично към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако детето Ви има активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да информирате Вашия лекар, ако Вашето дете има симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- Ако Вашето дете има умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако то е имало или има сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Humira.

Алергични реакции

- Ако детето Ви развие алергични реакции със симптоми като стягане в гърдите, свиркащо дишане, замайване, подуване или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар.

Инфекции

- Ако детето Ви има инфекция, включително продължителна инфекция, или инфекция в отделна част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Humira Вашето дете може да се разболее по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако детето Ви има проблеми с белите си дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
 - туберкулоза
 - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
 - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви прояви симптоми като температура, рани, чувство за умора или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете употребата на Humira за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако Вашето дете живее или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.
- Информирайте Вашия лекар, ако Вашето дете е имало инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Вашето дете и неговият лекар трябва да обръщат специално внимание за признаци на инфекция, докато детето Ви е на лечение с Humira. Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми на инфекция, например, треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Numira, Вашият лекар ще изследва детето Ви за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Numira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза на Вашето дете, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат в **напомнящата карта на пациента** на Вашето дете.
- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от туберкулоза или е било в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. Ако детето Ви има активна туберкулоза, не използвайте Numira.
- По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако детето Ви е приемало лечение за предпазване от туберкулоза.
- Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например кашлица, която не отминава, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако детето Ви е носител на вируса на хепатит В (HBV) или има активна HBV инфекция или считате, че е изложено на риск от заразяване с HBV.
 - Лекарят на Вашето дете, трябва да изследва детето Ви за вируса на хепатит В (HBV). При хора, носители на този вирус, Numira може да доведе до повторно активиране на вируса.
 - В някои редки случаи, особено ако Вашето дете приема други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургия или дентални процедури

- Ако на Вашето дете предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че детето Ви приема Numira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Numira.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако Вашето дете има или развие демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервните, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо то да получава или да продължи да получава Numira. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Numira.
 - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини при детето Ви.
 - Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани имунизации, преди започване на лечението с Numira.
 - Ако детето Ви от женски пол е приемало Numira, докато е била бременна, нейното бебе може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, за период около пет месеца след последната доза Numira, която е получила по време на бременността. Важно е да информирате лекарят на нейното бебе и

другите медицински специалисти, че Вашето дете е лекувано с Humira по време на нейната бременност, така че да могат да решат, кога на нейното бебе трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако детето Ви има лека сърдечна недостатъчност и се лекува с Humira, сърдечният му статус трябва да се проследява внимателно от Вашият лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако Вашето дете има или е имало сериозно заболяване на сърцето. Ако детето Ви развие нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо то да прилага Humira.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето при детето Ви. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако детето Ви развие треска, която не изчезва, получи леки синини или много лесно кърви, или изглежда много бледо, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери.
 - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък).
 - Ако Вашето дете прилага Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван нечест и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
 - Информирайте лекаря на Вашето дете, ако детето Ви приема азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira.
 - Случаи на немеланомни форми на кожен рак са наблюдавани при пациенти, прилагащи Humira.
 - Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокатор 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 блокатор е подходящо за Вашето дете.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Други лекарства и Humira

Информирайте лекаря на своето дете или фармацевта му, ако Вашето дете приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

Вашето дете не трябва да приема Humira едновременно с лекарства, които съдържат следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра;
- абатацепт.

Humira може да се прилага заедно с:

- метотрексат;
- определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати);
- стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, попитайте Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Вашето дете трябва да обмисли употребата на подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и предпазването от бременност да продължава поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- Ако Вашата дъщеря е бременна, мисли, че може да е бременна или планира да има бебе, посъветвайте се с нейния лекар относно прилагането на това лекарство.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск за вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са лекувани с Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако Вашето дете е получавало Humira по време на своята бременност, бебето ѝ може да е изложено на повишен риск от развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекарите на нейното бебе и другите медицински специалисти за използването на Humira по време на бременността, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Humira може да повлияе в незначителна степен върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Humira съдържа полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа 0,2 mg полисорбат 80 във всяка доза от 20 mg. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако детето Ви има някакви известни алергии.

3. Как да използвате Humira

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Humira за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да предпише Humira с друго количество на активното вещество, ако Вашето дете има нужда от различна доза.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 10 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Плакетен псориазис при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече	Първа доза 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg	Първа доза 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Болест на Крон при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg, последвана от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на Вашето дете може да предпише първоначална доза 160 mg, последвани от 80 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Лекарят на Вашето дете може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят може да предпише първоначална доза 80 mg, последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.
---	--	--

Увеит при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

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

Подробни инструкции относно това как да инжектирате Humira са дадени в точка 7 „Инжектиране на Humira“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

Ако по невнимание сте инжектирали Humira по-често, отколкото е предписано от Вашия лекар или фармацевт, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт и да ги информирате, че Вашето дете е използвало повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да поставите на детето си инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Humira веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на детето си в определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропускали доза.

Ако сте спрели употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Humira, симптомите на заболяването на Вашето дете може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при физическа активност усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Humira:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система

- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички“, скованост
- мигрена
- притискане на нервните окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- световъртеж
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- „сух“ синдром (включително сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- затруднено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции

- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланом
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- 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 (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули
- системен лупус еритематозес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилеи-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)

- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани прояви, наблюдавани с Humira може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове: Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

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

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Humira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

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

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Humira може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период от 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 14 дни или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Humira и какво съдържа опаковката

Humira 20 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка за педиатрична употреба се предлага като стерилен разтвор на 20 mg адалимумаб, разтворен в 0,2 ml разтвор.

Предварително напълнената спринцовка Humira е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб.

Предварително напълнената спринцовка Humira се предлага в опаковка, съдържаща 2 предварително напълнени спринцовки с 2 тампон, напоен със спирт.

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

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

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 21220174

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 OÜ
Tel: +372 623 1011

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 91 384 09 10

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

România

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor
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

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

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

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

Дата на последно преразглеждане на листовката MM/ГГГГ

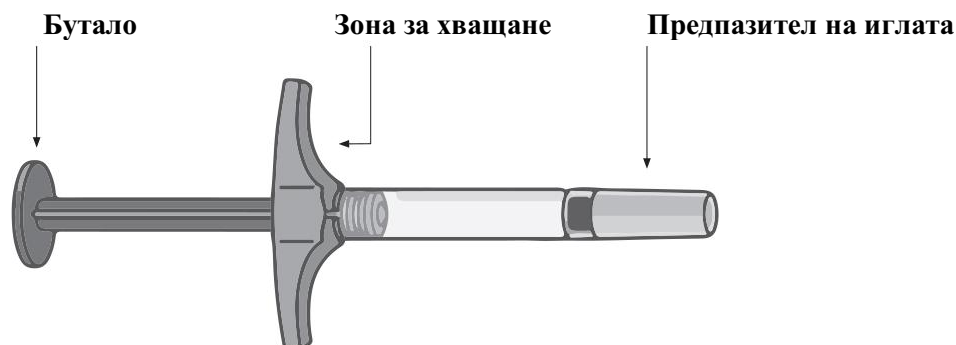
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

За да изслушате или да поискате екземпляр от листовката <на брайлова азбука>, <с едър шрифт> или <в аудио версия>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

7. Инжектиране на Humira

- Следващите указания обясняват как трябва да поставите на детето си инжекция Humira, използвайки предварително напълнената спринцовка. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на инжектиране.
- Не се опитвайте сами да поставяте инжекцията на детето си, преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията.
- След подходящо обучение, инжекцията може да се постави самостоятелно от детето Ви или от друг човек, например член на семейството или приятел.
- Използвайте всяка предварително напълнена спринцовка само за една инжекция.

Numira предварително напълнена спринцовка



Не използвайте предварително напълнената спринцовка и се обадете на Вашия лекар или фармацевт, ако

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици
- срокът на годност (Годен до:) е изтекъл
- течността е била замразявана или излагана на пряка слънчева светлина
- предварително напълнената спринцовка е била изпускана или смачкана

Не сваляйте предпазителя на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Numira трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.

СТЪПКА 1

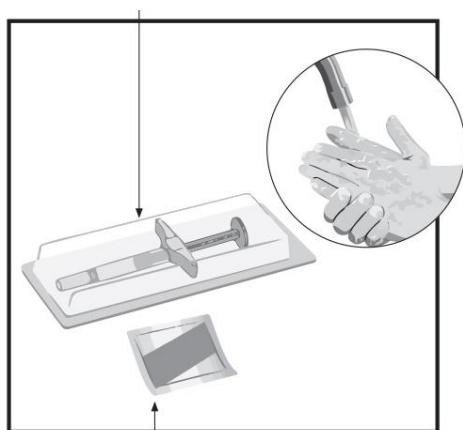
Извадете Numira от хладилника.

Оставете Numira на стайна температура в продължение на **15 до 30 минути** преди инжектиране.

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Numira достигне стайна температура
- **Не** затопляйте Numira по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода

СТЪПКА 2

Спринцовка



Тампон

Проверете срока на годност (Годен до:). **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

Поставете върху чиста и гладка повърхност:

- 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба и
- 1 тампон, напоен със спирт

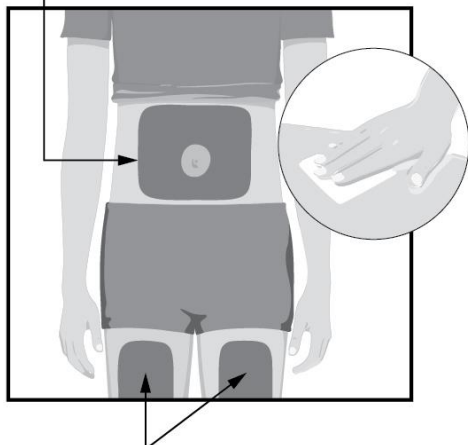
Измийте и подсушете ръцете си.

СТЪПКА 3

Изберете място на инжектиране:

Места за инжектиране

- на предната повърхност на бедрото на детето Ви или



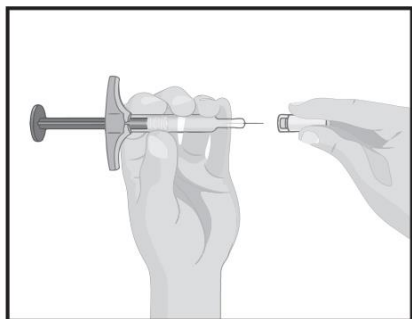
Места за инжектиране

- на корема на детето Ви най-малко на 5 cm разстояние от пъпа на детето,
- най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране

Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона с алкохол.

- **Не** инжектирайте през дрехите
- **Не** инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориайтични плаки

СТЪПКА 4



Захванете предварително напълнената спринцовка с едната ръка.

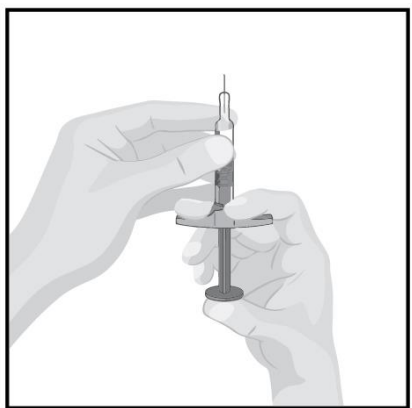
Проверете течността в предварително напълнената спринцовка.

- Уверете се, че течността е бистра и безцветна
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е мътна или съдържа частички
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпускана или смачкана.

С другата ръка бавно свалете предпазителя на иглата. Изхвърлете предпазителя на иглата. Не го поставяйте отново.

- **Не** докосвайте иглата с пръсти и не позволявайте иглата да се докосне до нищо

СТЪПКА 5



Дръжте предварително напълнената спринцовка с иглата нагоре.

- С едната ръка дръжте предварително напълнената спринцовка на нивото на очите, така че да виждате въздуха в спринцовката.

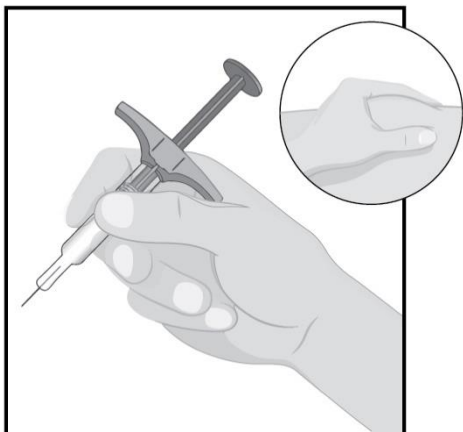
Бавно натиснете буталото за да изкарате въздуха през иглата.

- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

СТЪПКА 6

Дръжте тялото на спринцовката в едната ръка между палеца и показалеца, както се държи молив.

Захванете кожата на детето си на мястото на инжектиране с другата ръка, за да повдигнете участъка, и я задръжте здраво.

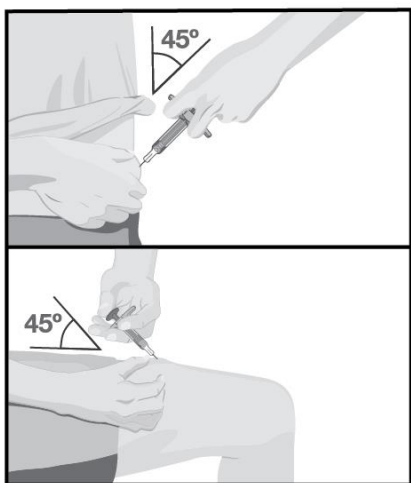


СТЪПКА 7

Вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл от около 45° с едно бързо, рязко движение.

- След като иглата е вътре, отпуснете кожата, която държите

Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и предварително напълнена спринцовка се изпразни.

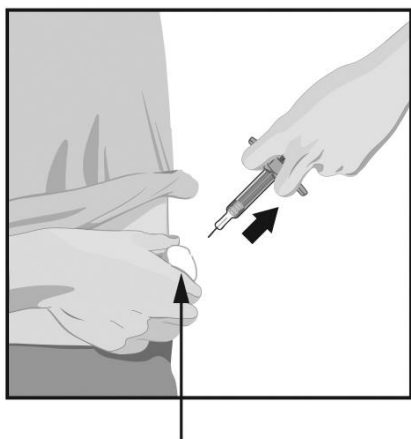


СТЪПКА 8

Когато инжектирането е приключило, бавно изтеглете иглата от кожата, държейки предварително напълнената спринцовка под същият ъгъл.

След като инжектирането е приключило поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално



Памучен тампон

СТЪПКА 9

Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. **Никога** не поставяйте отново капачката върху иглата.

- **Не** рециклирайте и не изхвърляйте предварително напълнената спринцовка в битовите отпадъци
- **Винаги** дръжте предварително напълнената спринцовка и специалния контейнер за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Предпазителят на иглата, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, блистерът и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Листовка: информация за пациента

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да използвате Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента** у себе си.
- Ако имате някакви въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инжектиране на Humira

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira се използва за лечение на

- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Плакaten псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло.

Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Humira се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Humira може да забави структурните увреждания на ставите, причинени от възпалителното заболяване и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.

Humira се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при пациенти на възраст над 6 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

Humira се използва за лечение на тежък анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено е свързано с псориазис.

Humira се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Humira може да забави структурните увреждания на ставите, причинени от заболяването и може да им помогне да се движат по-свободно. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се

повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще ви бъде назначен Humira.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно състояние, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Humira се използва за лечение на

- умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни и
- тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапии не са действали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Humira се използва за лечение на

- умерен до тежък гноен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гноен хидраденит при юноши на възраст от 12 до 17 години.

Humira може да намали броя на възлите и абсцесите, предизвикани от заболяването, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат предписани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на

- умерена до тежка форма на болестта на Крон при възрастни и
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Humira се използва за лечение на

- умерена до тежка форма на улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца с хроничен неинфекциозен увеит на възраст над 2 години, с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначен Humira.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira

Не използвайте Humira:

- Ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- Ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Humira.

Алергични реакции

- Ако получите алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна инфекция в едната част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Humira можете да се разбоleetе по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
 - туберкулоза
 - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
 - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете употребата на Humira за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Ако сте на възраст над 65 години, при Вас вероятността да развиете инфекции по време на приема на Humira е по-голяма. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Humira. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Humira.
 - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Humira, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Humira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата **напомняща карта на пациента**.
 - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
 - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV.
 - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). При хора, носители на този вирус, Humira може да доведе до повторно активиране на вируса.
 - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургическо лечение или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че прилагате Humira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервните, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Humira. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira.
 - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
 - Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани имунизации, преди започване на лечението с Humira.
 - Ако сте приемали Humira, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Humira, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекаря и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Humira по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, кога на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Humira, сърдечният Ви статус трябва да се проследява внимателно от Вашия лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не изчезва, получите леки синини или много лесно кървите или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери.
 - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (рак, който засяга лимфната система) и левкемия (рак, който засяга кръвта и костния мозък).
 - Ако прилагате Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
 - Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira.

- Случаи на немеланомни форми на кожен рак са наблюдавани при пациенти, прилагащи Humira.
- Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Humira.

Други лекарства и Humira

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не трябва да приемате Humira едновременно с лекарства, които съдържат следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Humira може да се прилага заедно с:

- метотрексат
- определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.

- Важно е, да информирате лекарите и другите медицински специалисти на Вашето бебе, за използването на Humira по време на бременността, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Humira може да повлияе в незначителна степен способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Humira съдържа полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа 0,4 mg полисорбат 80 във всяка доза от 40 mg. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някакви известни алергии.

3. Как да използвате Humira

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Humira за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Humira с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Humira. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Humira може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Humira, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg Humira всяка седмица или 80 mg през седмица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица.	Неприложимо

Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло от 10 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо
---	--------------------	-------------

Артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Плакетен псориазис		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първата доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече	Първа доза 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg	Първа доза 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши на възраст от 12 до 17 години, с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40	Ако имате неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40

	mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.
--	--	---

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

	След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg (една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате Humira във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате Humira във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Humira. Humira може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит от 2-годишна възраст с тегло под 30 kg	20 mg през седмицата	Вашият лекар може да предпише начална доза 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит от 2-годишна възраст с тегло най-малко 30 kg	40 mg през седмицата	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на прилагане и път на въвеждане

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

Подробни инструкции относно това как да инжектирате Humira са дадени в точка 7 „Инжектиране на Humira“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

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

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Humira.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене

- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- треска
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кръвене или появата на синини
- затруднено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак засягащ лимфната система
- меланома
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- удар
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (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 (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранни симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето (подуване на лицето), свързано с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви придружавани от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани реакции, наблюдавани с Numira може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта

- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека):

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

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Numira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

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

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Numira може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период до 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 14 дни или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Numira

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Humira и какво съдържа опаковката

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,4 ml разтворител.

Предварително напълнената спринцовка Humira е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб. Всяка опаковка съдържа 1, 2, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки за употреба от пациенти със съответно 1, 2, 4 или 6 тампона с алкохол.

Не всички видови опаковки може да са пуснати в продажба.

Humira може да се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

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 21220174

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 OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

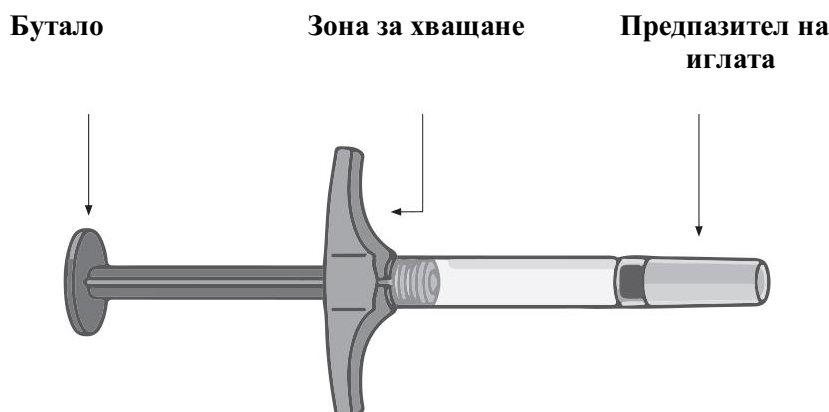
За да изслушате или да поискате екземпляр от листовката <на брайлова азбука>, <с едър шрифт> или <в аудио версия>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

7. Инжектиране на Humira

- Следващите указания обясняват как трябва да си поставите инжекция Humira, използвайки предварително напълнената спринцовка. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на самоинжектиране.

- Не се опитвайте сами да си поставяте инжекцията преди да сте се уверили, че сте разбрали как да пригответе и приложите инжекцията.
- След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.
- Използвайте всяка предварително напълнена спринцовка само за една инжекция.

Numira предварително напълнена спринцовка



Не използвайте предварително напълнената спринцовка и се обадете на Вашия лекар или фармацевт, ако

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици
- срокът на годност (Годен до:) е изтекъл
- течността е била замразявана или излагана на пряка слънчева светлина
- предварително напълнената спринцовка е била изпускана или смачкана

Не сваляйте предпазителя на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

СТЪПКА 1

Извадете Numira от хладилника.

Оставете Numira на стайна температура в продължение на **15 до 30 минути** преди инжектиране.

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Numira достигне стайна температура
- **Не** затопляйте Numira по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода

СТЪПКА 2



Проверете срока на годност (Годен до:). **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

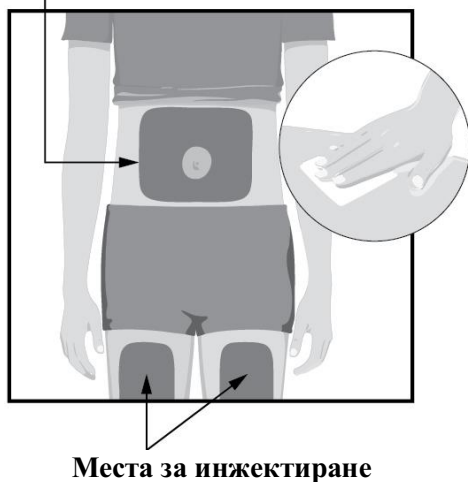
Поставете върху чиста и гладка повърхност:

- 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба и
- 1 тампон, напоен със спирт

Измийте и подсушете ръцете си.

СТЪПКА 3

Места за инжектиране



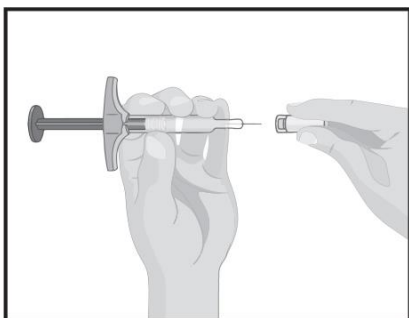
Изберете място за инжектиране:

- На предната част на бедрата или
- На корема, най-малко на 5 см от пъпа
- Най-малко на 3 см от последното място на инжектиране

Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона със спирт.

- **Не** инжектирайте през дрехите
- **Не** инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориаатични плаки

СТЪПКА 4



Хванете предварително напълнената спринцовка с едната ръка.

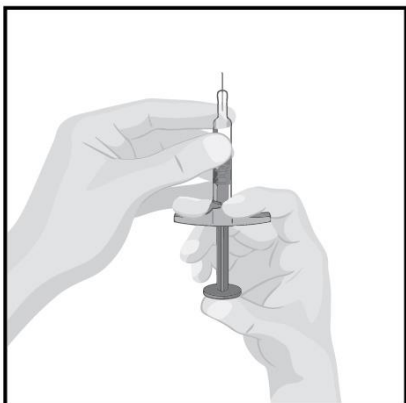
Проверете течността в предварително напълнената спринцовка.

- Уверете се, че течността е бистра и безцветна
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е мътна или съдържа частички
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпускана или смачкана.

С другата ръка бавно свалете предпазителя на иглата. Изхвърлете предпазителя на иглата. Не поставяйте отново.

- **Не** докосвайте иглата с пръсти и не позволявайте иглата да се докосне до нищо

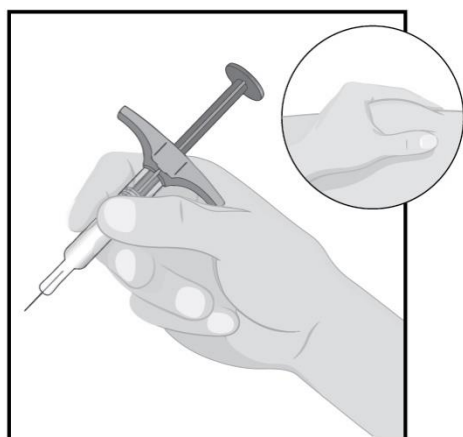
СТЪПКА 5



Дръжте предварително напълнената спринцовка с иглата нагоре.

- С едната ръка дръжте предварително напълнената спринцовка на нивото на очите, така че да виждате въздуха в спринцовката.
- Бавно натиснете буталото за да изкарате въздуха от иглата.
- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

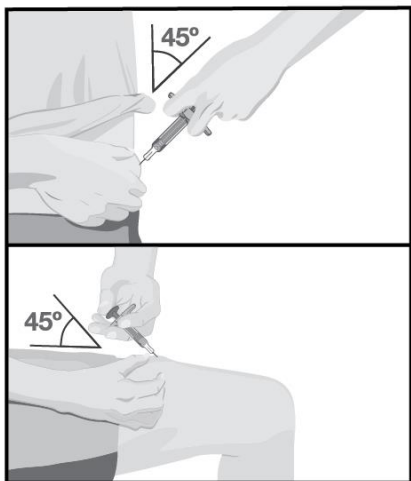
СТЪПКА 6



Дръжте тялото на спринцовката в едната ръка между палеца и показалеца, както се държи молив.

Стиснете кожата на мястото на инжектиране, за да повдигнете участъка, и я задръжте здраво.

СТЪПКА 7

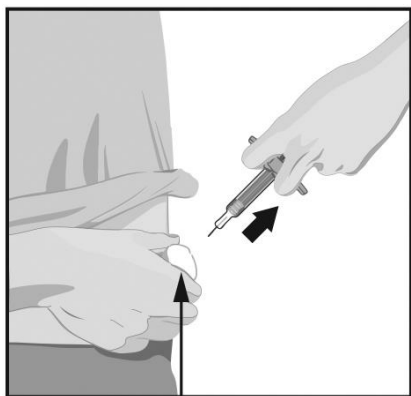


Вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл от около 45° с едно бързо, рязко движение.

- След като иглата е вътре, отпуснете кожата, която държите

Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и предварително напълнена спринцовка е празна.

СТЪПКА 8



Памучен тампон

Когато инжектирането е приключило, бавно изтеглете иглата от кожата, държейки предварително напълнената спринцовка под същият ъгъл.

След като инжектирането е приключило поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално

СТЪПКА 9

Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. **Никога** не използвайте иглата повторно.

- **Не** рециклирайте и не изхвърляйте предварително напълнената спринцовка в битовите отпадъци
- **Винаги** дръжте предварително напълнената спринцовка и специалния контейнер за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Предпазителят на иглата, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, блистерът и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Листовка: информация за пациента

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Активно вещество: адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да използвате Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента** у себе си.
- Ако имате някакви въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инжектиране на Humira

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira се използва за лечение на

- Ревматоиден артрит
- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- Артрит, свързан с ентезит
- Анкилозиращ спондилит
- Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- Псориатичен артрит
- Платен псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло.

Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

Humira се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Humira може да забави структурните увреждания на ставите, причинени от възпалителното заболяване и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Артрит, свързан с ентезит

Артритът, свързан с ентезит, е възпалително заболяване на ставите и на местата, където сухожилията се прикрепят към костта.

Humira се използва за лечение на артрит, свързан с ентезит, при пациенти на възраст над 6 години. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

Humira се използва за лечение на тежък анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписана Humira.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, което обикновено е свързано с псориазис.

Humira се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Humira може да забави структурните увреждания на ставите, причинени от заболяването и може да им помогне да се

движат по-свободно. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще ви бъде предписана Humira.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно състояние, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Humira се използва за лечение на

- умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни и
- тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които локалната терапия и фототерапиите не са подействали много добре или не са подходящи.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Humira се използва за лечение на

- умерен до тежък гноен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гноен хидраденит при юноши на възраст от 12 до 17 години.

Humira може да намали броя на възлите и абсцесите, предизвикани от заболяването, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще ви бъде предписана Humira.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на

- умерена до тежка форма на болестта на Крон при възрастни и
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Humira се използва за лечение на

- умерена до тежка форма на улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписана Humira.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на

- Възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- Деца с хроничен неинфекциозен увеит на възраст, навършили 2 години, с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще ви бъде предписана Humira.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira

Не използвайте Humira:

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки”) Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите;
- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Humira.

Алергични реакции

- Ако получите алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна инфекция в едната част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Humira можете да се разбоleetе по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
 - туберкулоза
 - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
 - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете употребата на Humira за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Ако сте на възраст над 65 години, при Вас вероятността да развиете инфекции по време на приема на Humira е по-голяма. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Humira. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Humira.
 - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Humira, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Humira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата **напомняща карта на пациента**).
 - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
 - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например кашлица, която не отминава, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от развитие на HBV.
 - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). При хора, носители на този вирус, Humira може да доведе до повторно активиране на вируса.
 - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургическо лечение или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че прилагате Humira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервните, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Humira. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira.
 - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
 - Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани имунизации, преди започване на лечението с Humira.
 - Ако сте приемали Humira, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Humira, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекаря и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Humira по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Humira, сърдечният Ви статус трябва да се проследява внимателно от Вашият лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате или сте имали сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето при детето Ви. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако детето Ви развие треска, която не изчезва, получи леки синини или много лесно кърви, или изглежда много бледо, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери.
 - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък).
 - Ако прилагате Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван нечест и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
 - Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira.
 - Наблюдавани са много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи Humira.

- Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокатор 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 блокатор е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Humira.

Други лекарства и Humira

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не трябва да приемате Humira едновременно с лекарства, които съдържат следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Humira може да се прилага заедно с:

- метотрексат
- определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства, за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекарите на Вашето бебе и другите медицински специалисти за използването на Humira по време на бременността, преди на бебето да се направи

каквато и да е ваксинация. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Humira може да повлияе в незначителна степен върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Humira съдържа полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа 0,4 mg полисорбат 80 във всяка доза от 40 mg. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някакви известни алергии.

3. Как да използвате Humira

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Humira за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица.

Вашият лекар може да Ви предпише Humira с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Humira. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Humira може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Humira, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg Humira всяка седмица или 80 mg през седмица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни над 2-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица.	Неприложимо

Деца и юноши на възраст над 2 с тегло от 10 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо
---	--------------------	-------------

Артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни над 6-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 6-годишна възраст с тегло от 15 kg до под 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Плакaten псoриазис		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първата доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло 30 kg или повече	Първа доза 40 mg, последвана от 40 mg след една седмица. След това обичайната доза е 40 mg през седмица..	Неприложимо
Деца и юноши на възраст от 4 до 17 години с тегло от 15 kg до под 30 kg	Първа доза 20 mg, последвана от 20 mg след една седмица. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица	Неприложимо

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши от 12 до 17-годишна възраст, с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвана от 40	Ако имате неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40

	mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.
--	--	---

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи а дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg дневно) две седмици по-късно.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

	След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg (една инжекция по 40 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате Humira във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 160 mg (четири инжекции по 40 mg в един ден или две инжекции по 40 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате Humira във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (две инжекции по 40 mg в един ден), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Humira. Humira може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години с тегло под 30 kg	20 mg през седмицата	Вашият лекар може да предпише начална доза 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години с тегло най-малко 30 kg	40 mg през седмицата	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на прилагане и път на въвеждане

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

Подробни инструкции относно това как да инжектирате Humira са дадени в точка 7 „Инжектиране на Humira“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

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

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Humira симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при физическа активност усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Humira:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата
- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- притискане на нервните окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене

- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кръвене или появата на синини
- затруднено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланома
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- удар
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилеи-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани реакции, наблюдавани при Humira, не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много често (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

Често (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар

- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

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

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Numira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

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

Предварително напълнената писалка да се съхранява в картонената кутия с цел да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба 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.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Numira

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената писалка Humira и какво съдържа опаковката

Humira 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага като стерилен разтвор на 40 mg адалимумаб, разтворен в 0,4 ml разтвор.

Предварително напълнената писалка Humira е сиво-виолетова писалка за еднократна употреба, съдържаща стъклена спринцовка с Humira. Има две капачки – едната е сива и обозначена с „1”, а другата виолетова и обозначена с „2”. Има прозорче от всяка страна на писалката, през което може да видите разтвора на Humira в спринцовката.

Предварително напълнената писалка Humira се предлага в опаковки, съдържащи 1, 2, 4 и 6 предварително напълнени писалки. Опаковката с 1 предварително напълнена писалка се предлага с 2 тампона с алкохол (1 резервен). В опаковките с 2, 4 и 6 предварително напълнени писалки, за всяка писалка има по 1 тампон с алкохол.

Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

Humira може да се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

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 21220174

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
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

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 Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

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

România

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

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

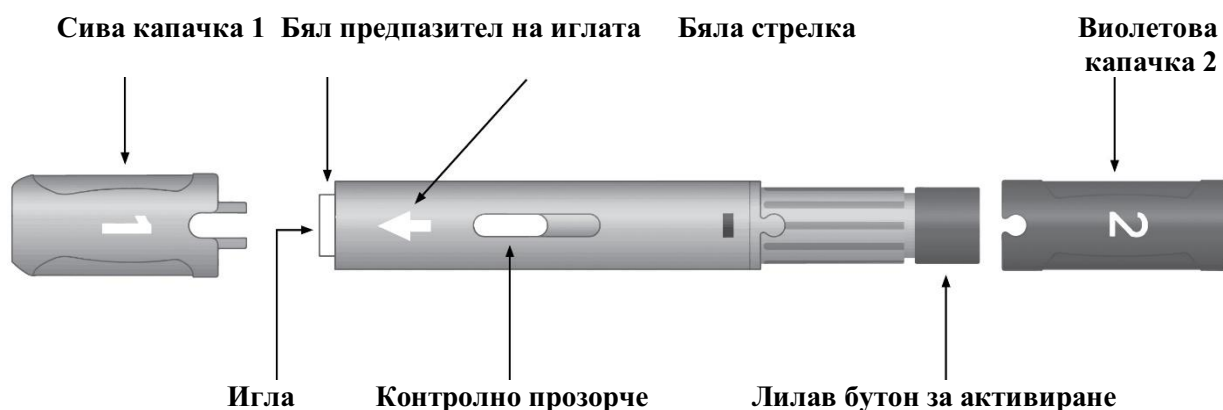
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

За да слушате или получите копие от тази листовка на <Брайлова азбука>, <с голям шрифт> или <на аудионосител>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

7. Инжектиране на Humira

- Следващите указания обясняват как трябва да си поставите подкожна инжекция Humira, използвайки предварително напълнената писалка. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на самоинжектиране.
- Не се опитвайте сами да си поставите инжекцията преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията.
- След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.
- Използвайте всяка предварително напълнена писалка само за една инжекция.

Humira предварително напълнена писалка



Не използвайте предварително напълнената писалка и се обадете на Вашия лекар или фармацевт, ако

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици
- срокът на годност (Годен до:) е изтекъл
- течността е била замразявана или излагана на пряка слънчева светлина
- предварително напълнената писалка е била изпускана или смачкана

Не сваляйте капачката до момента непосредствено преди инжектирането. Humira трябва да се съхранява на място, недостъпно за деца.

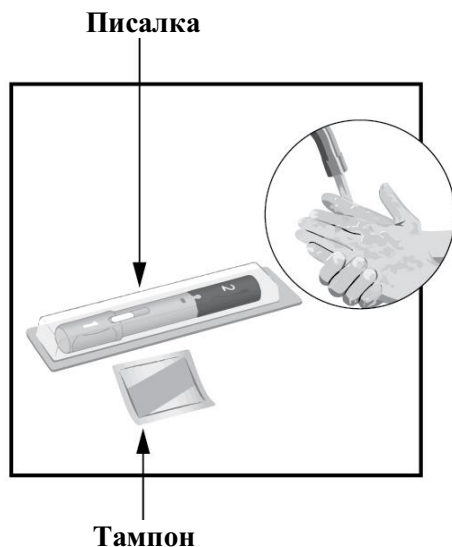
СТЪПКА 1

Извадете Humira от хладилника.

Оставете Humira на стайна температура в продължение на **15 до 30 минути** преди инжектиране.

- **Не** премахвайте сивата или виолетовата капачка, докато Humira достигне стайна температура
- **Не** затопляйте Humira по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода

СТЪПКА 2



Проверете срока на годност (Годен до:). **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

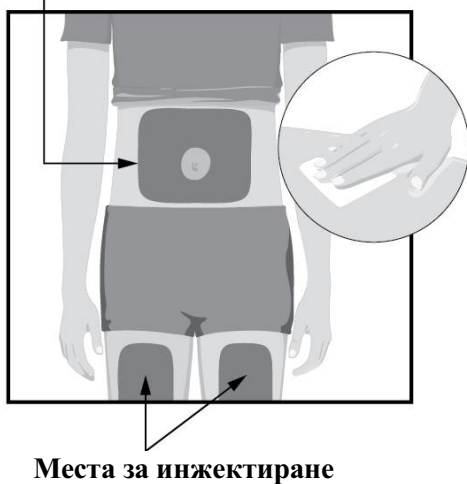
Поставете върху чиста и гладка повърхност:

- 1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба и
- 1 тампон, напоен с алкохол

Измийте и подсушете ръцете си.

СТЪПКА 3

Места за инжектиране



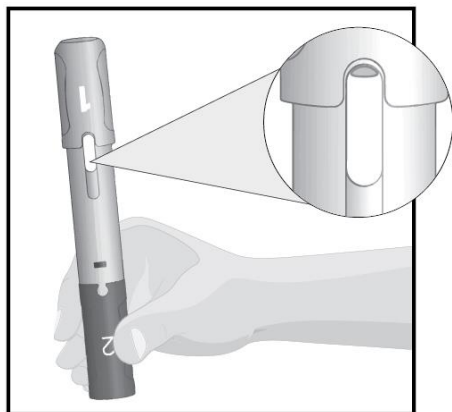
Изберете място за инжектиране:

- На предната част на бедрата или
- На корема, най-малко на 5 см от пъпа
- Най-малко на 3 см от последното място на инжектиране

Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона с алкохол.

- **Не** инжектирайте през дрехите
- **Не** инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориаатични плаки

СТЪПКА 4



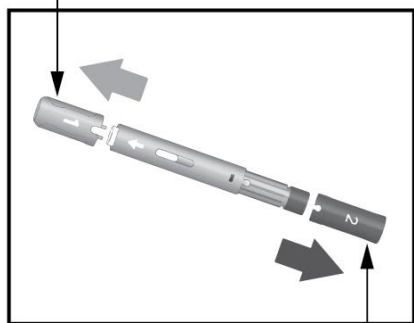
Дръжте предварително напълнената писалка със сивата капачка 1, насочена нагоре.

Проверете контролното прозорче.

- Нормално е в прозорчето да има 1 или повече мехурчета
- Уверете се, че течността е бистра и безцветна
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е мътна или съдържа частички
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако е била изпускана или смачкана

СТЪПКА 5

Капачка 1



Капачка 2

Изтеглете сивата капачка 1. Отстранете я. Не я поставяйте отново.

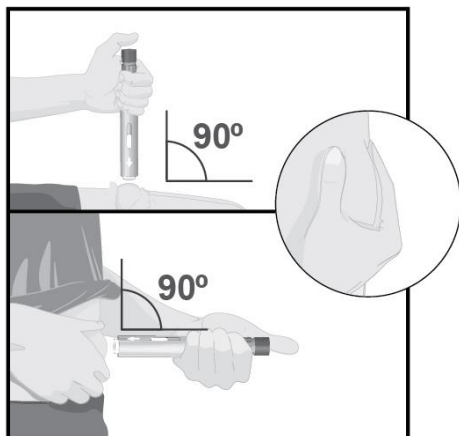
- Проверете дали малкият черен предпазител на иглата на спринцовката е отстранен заедно с капачката
- Появата на няколко капки течност от иглата е нормално

Изтеглете виолетовата капачка 2. Отстранете я. Не я поставяйте отново.

Предварително напълнената писалка сега е готова за използване.

Завъртете предварително напълнената писалка, така че бялата стрелка да сочи към мястото на инжектиране.

СТЪПКА 6



Стиснете кожата на мястото на инжектиране с другата ръка, за да повдигнете участъка и я задръжте здраво, докато инжектирането приключи.

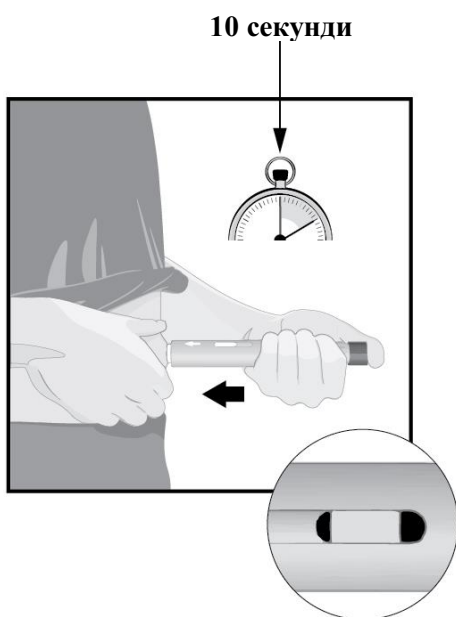
Насочете бялата стрелка към мястото на инжектиране (бедрото или корема).

Поставете белия предпазител на иглата под прав ъгъл (90°) спрямо мястото на инжектиране.

Дръжте предварително напълнената писалка, така че да можете да виждате контролното прозорче.

Не натискайте лилавия бутон за активиране, докато не сте готови да инжектирате

СТЪПКА 7



Натиснете здраво предварително напълнената писалка към мястото на инжектиране преди да започнете инжектирането.

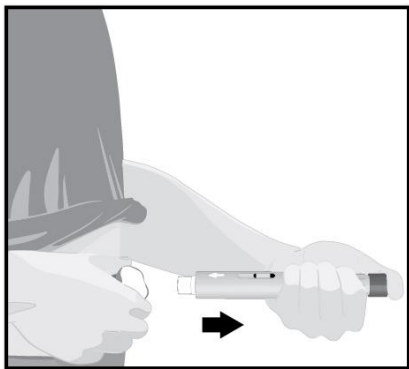
Продължете да натискате, за да попречите на предварително напълнената писалка да се измести от кожата по време на инжектирането.

Натиснете лилавия бутон за активиране и бройте бавно в продължение на **10** секунди.

- При началото на инжектирането ще се чуе силно „щрак“
- **Продължете да натискате** предварително напълнената писалка **здраво** към мястото на инжектиране, докато инжектирането не приключи

Инжектирането е приключило, когато жълтият индикатор престане да се движи.

СТЪПКА 8



Когато инжектирането е приключило, бавно изтеглете предварително напълнената писалка от кожата. Белият предпазител на иглата ще покрие върха ѝ.

- Нормално е на мястото на инжектиране да има малко количество течност

Ако има повече от няколко капки от течността на мястото на инжектиране, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

След като инжектирането е приключило поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално

СТЪПКА 9

Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

- **Не** рециклирайте и не изхвърляйте предварително напълнената писалка в битовите отпадъци
- **Винаги** дръжте предварително напълнената писалка и специалния контейнер за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Капачките, тампонът с алкохол, памучният тампон или марлята, блистерът и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Листовка: информация за пациента

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща 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 **напомняща карта на пациента** у себе си.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вж. точка 4).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инжектиране на Humira

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira се използва за лечение на

- Ревматоиден артрит
- Плакaten псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви

бъде назначен Humira.

Humira се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Доказано е, че Humira забавя структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Humira се използва за лечение на умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни.

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите участъци могат да останат и белези.

Humira се използва за лечение на

- умерен до тежък гноен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гноен хидраденит при юноши на възраст от 12 до 17 години.

Humira може да намали броя на възлите и абсцесите, предизвикани от заболяването, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще ви бъде предписана Humira.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на

- умерена до тежка форма на болестта на Крон при възрастни и
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Humira се използва за лечение на

- умерена до тежка форма на улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписана Humira.

Неинфекциозен увеит

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца на възраст, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото

Това възпаление може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

2. Какво трябва да се знаете, преди да използвате Humira

Не използвайте Humira

- Ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате тежка инфекция, включително активна туберкулоза (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”). Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.
- Ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Humira.

Алергични реакции

- Ако получите алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна инфекция в едната част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Humira можете да се разбоleetе по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите Ви дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
 - туберкулоза
 - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
 - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

В редки случаи, тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете употребата на Humira за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Ако сте на възраст над 65 години, при Вас вероятността да развиете инфекции по време на приема на Humira е по-голяма. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Humira. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като треска, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Humira.
 - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Humira, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Humira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест. Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата **напомняща карта на пациента**).
 - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
 - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например кашлица, която не отминава, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от развитие на HBV.
 - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). При хора, носители на този вирус, Humira може да доведе до повторно активиране на вируса.
 - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургическо лечение или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че прилагате Humira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Humira.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервните, като множествена склероза) Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Humira. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira.
 - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
 - Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани имунизации, преди започване на лечението с Humira.
 - Ако сте приемали Humira, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция, до пет месеца след последната доза Humira, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекаря и другите медицински специалисти на Вашето бебе, че сте лекувани с Humira по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, кога на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Humira, сърдечният Ви статус трябва да се проследява внимателно от Вашият лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате или сте имали сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат за спиране на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не отминава, получите леки синини или много лесно кървите, или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери.
 - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък).
 - Ако прилагате Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван нечест и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.

- Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira.
 - Случаи на немеланомни форми на кожен рак са наблюдавани при пациенти, прилагащи Humira.
 - Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Humira.

Други лекарства и Humira

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не трябва да приемате Humira с лекарства, съдържащи следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Humira може да се прилага заедно с:

- метотрексат
- определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.

- Ако използвате Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекарите на Вашето бебе и другите медицински специалисти за използването на Humira по време на бременността, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Humira може да повлияе в незначителна степен върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Humira съдържа полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всяка доза от 80 mg. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някакви известни алергии.

3. Как да използвате Humira

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Humira за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише друга доза, ако е необходимо.

Ревматоиден артрит		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Humira. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Humira може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Humira, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg Humira всяка седмица или 80 mg през седмица.

Плакетен псориазис		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвано от 40 mg през	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg

	седмица, започвайки една седмица след първата доза.	всяка седмица или 80 mg през седмица.
Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (две 80 mg инжекции в един ден или една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (една 80 mg инжекция) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши от 12 до 17-годишна възраст с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 160 mg (две 80 mg инжекции в един ден или една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвани от 80 mg (една 80 mg инжекция) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвани от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на приемите на дозата до 20 mg всяка седмица.
---	--	--

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (две 80 mg инжекции в един ден или една 80 mg инжекция на ден в два последователни дни), последвани от 80 mg (една 80 mg инжекция) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвана от 40 mg (една 40 mg инжекция) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате Humira във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция по 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (една 80 mg инжекция) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате Humira във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвани от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Humira. Humira може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст с тегло 30 kg и повече	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на прилагане и път на въвеждане

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

Подробни инструкции относно това как да инжектирате Humira са дадени в точка 7 „Инжектиране на Humira“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

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

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Humira симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до най-малко 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при физическа активност усилие или при лягане или отоци по краката

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани с Humira.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата

- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост
- мигрена
- притискане на нервните окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- висока температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- затруднено заздравяване

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланом

- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- удар
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули
- системен лупус еритематодес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

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

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост)
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани реакции, наблюдавани при Humira, не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на червените кръвни клетки
- повишение на липидите в кръвта
- повишение на чернодробните ензими

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

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

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Humira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

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

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

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Humira може да се съхранява при стайна температура (до 25 °C) за максимален период до 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, спринцовката **трябва да се използва в рамките на 14 дни или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената спринцовка Humira и какво съдържа опаковката

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка се предлага като стерилен разтвор на 80 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтворител.

Предварително напълнената спринцовка Humira е стъклена спринцовка, съдържаща разтвор на адалимумаб.

Предварително напълнената спринцовка Humira се предлага в опаковка, съдържаща 1 предварително напълнена спринцовка за употреба от пациента с 1 тампон, напоен със спирт.

Humira може да се предлага като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

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 21220174

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 OÜ
Tel: +372 623 1011

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 91 384 09 10

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Κύπρος

Lifepharma (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

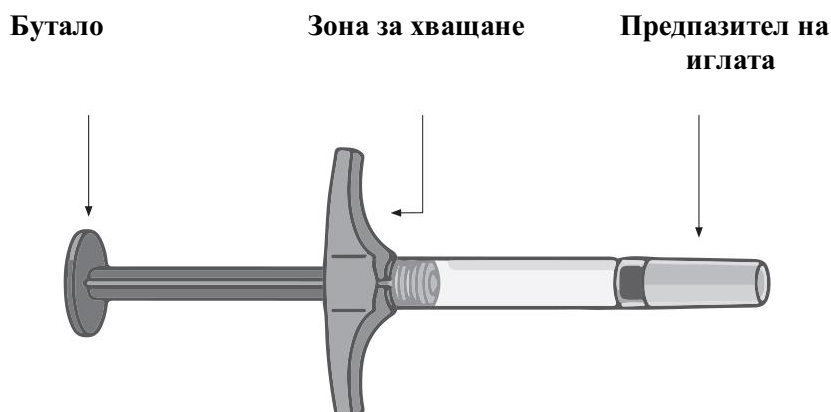
Дата на последно преразглеждане на листовката

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

За да слушате или получите копие от тази листовка на **<Брайлова азбука>**, **<с голям шрифт>** или **<на аудионосител>**, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

7. Инжектиране на Humira

- Следващите указания обясняват как трябва да си поставите инжекция Humira, използвайки предварително напълнената спринцовка. Моля, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на самоинжектиране.
- Не се опитвайте сами да си поставите инжекцията 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.
- Използвайте всяка предварително напълнена спринцовка само за една инжекция.

Humira предварително напълнена спринцовка

Не използвайте предварително напълнената спринцовка и се обадете на Вашия лекар или фармацевт, ако

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици
- срокът на годност (Годен до:) е изтекъл
- течността е била замразявана или излагана на пряка слънчева светлина
- предварително напълнената спринцовка е била изпускана или смачкана

Не сваляйте предпазителя на иглата до момента непосредствено преди инжектирането. Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

СТЪПКА 1

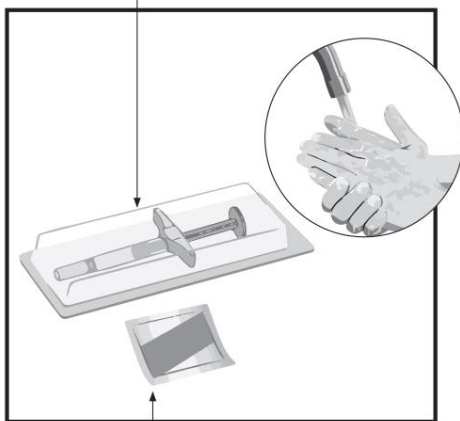
Извадете Humira от хладилника.

Оставете Humira на стайна температура в продължение на **15 до 30 минути** преди инжектиране.

- **Не** премахвайте предпазителя на иглата, докато Humira достигне стайна температура
- **Не** затопляйте Humira по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода

СТЪПКА 2

Спринцовка



Тампон

Проверете срока на годност (Годен до:). **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

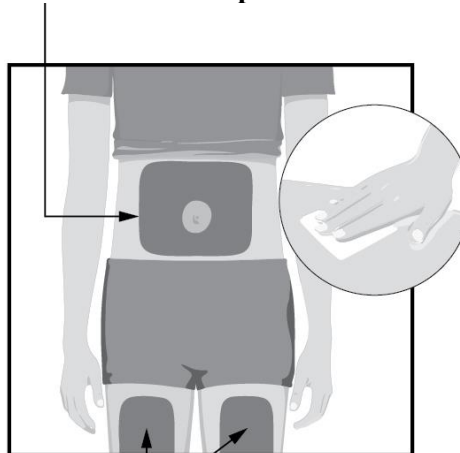
Поставете върху чиста и гладка повърхност:

- 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба и
- 1 тампон, напоен със спирт

Измийте и подсушете ръцете си.

СТЪПКА 3

Места за инжектиране



Места за инжектиране

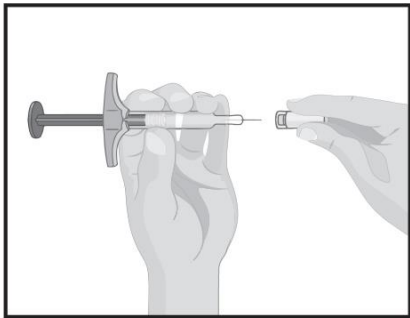
Изберете място за инжектиране:

- На предната част на бедрата или
- На корема, най-малко на 5 см от пъпа
- Най-малко на 3 см от последното място на инжектиране

Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона със спирт.

- **Не** инжектирайте през дрехите
- **Не** инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориаатични плаки

СТЪПКА 4



Хванете предварително напълнената спринцовка с едната ръка.

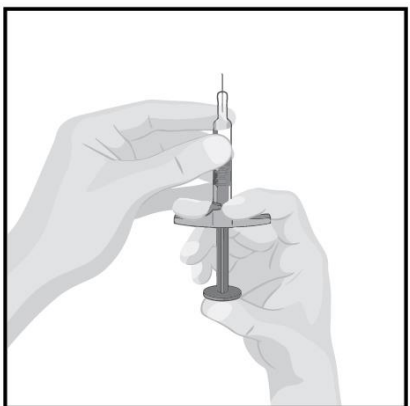
Проверете течността в предварително напълнената спринцовка.

- Уверете се, че течността е бистра и безцветна
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е мътна или съдържа частички
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпускана или смачкана.

С другата ръка бавно свалете предпазителя на иглата. Изхвърлете предпазителя на иглата. Не поставяйте отново.

- **Не** докосвайте иглата с пръсти и не позволявайте иглата да се докосне до нищо

СТЪПКА 5



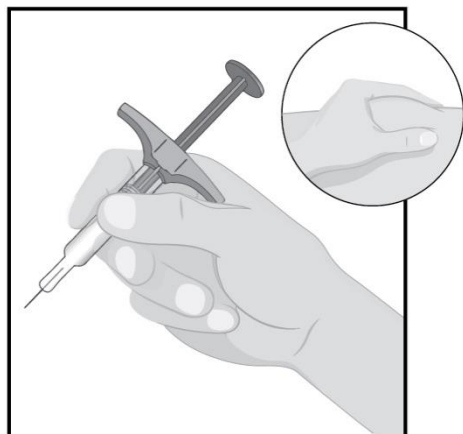
Дръжте предварително напълнената спринцовка с иглата нагоре.

- С едната ръка дръжте предварително напълнената спринцовка на нивото на очите, така че да виждате въздуха в спринцовката.

Бавно натиснете буталото за да изкарате въздуха от иглата.

- Нормално е да видите капка течност в края на иглата.

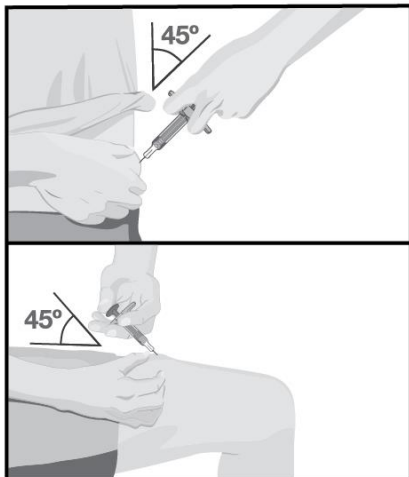
СТЪПКА 6



Дръжте тялото на спринцовката в едната ръка между палеца и показалеца, както се държи молив.

Стиснете кожата на мястото на инжектиране, за да повдигнете участъка, и я задръжте здраво.

СТЪПКА 7

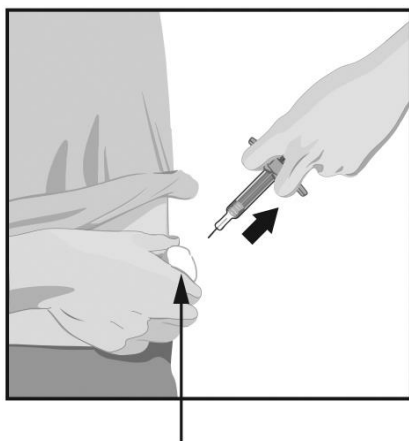


Вкарайте иглата докрай в кожата под ъгъл от около 45° с едно бързо, рязко движение.

- След като иглата е вътре, отпуснете кожата, която държите

Бавно натиснете буталото докрай, докато цялата течност се инжектира и предварително напълнена спринцовка е празна.

СТЪПКА 8



Памучен тампон

Когато инжектирането е приключило, бавно изтеглете иглата от кожата, държейки предварително напълнената спринцовка под същият ъгъл.

След като инжектирането е приключило поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално

СТЪПКА 9

Изхвърлете използваната предварително напълнена спринцовка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. **Никога** не използвайте иглата повторно.

- **Не** рециклирайте и не изхвърляйте предварително напълнената спринцовка в битовите отпадъци
- **Винаги** дръжте предварително напълнената спринцовка и специалния контейнер за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Предпазителят на иглата, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, блистерът и опаковката могат да бъдат изхвърляни във Вашите битови отпадъци.

Листовка: информация за пациента

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка адалимумаб (adalimumab)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също **напомняща карта на пациента**, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознати преди да започнете да използвате Humira и по време на лечението с Humira. Съхранявайте тази **напомняща карта на пациента** у себе си.
- Ако имате някакви въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Humira и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira
3. Как да използвате Humira
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Humira
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инжектиране на Humira

1. Какво представлява Humira и за какво се използва

Humira съдържа активното вещество адалимумаб.

Humira се използва за лечение на

- Ревматоиден артрит
- Плакaten псориазис
- Гноен хидраденит
- Болест на Крон
- Улцерозен колит
- Неинфекциозен увеит

Активното вещество в Humira, адалимумаб, е човешко моноклонално антитяло.

Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени.

Мишената на адалимумаб е протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който е част от имунната система и присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Humira намалява възпалителния процес при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Humira се използва за лечение на умерена до тежка форма на ревматоиден артрит при възрастни. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде предписана Humira.

Humira се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Humira може да забави структурните увреждания на ставите, причинени от възпалителното заболяване и може да им помогне да се движат по-свободно.

Вашият лекар ще реши дали Humira трябва да се използва с метотрексат или самостоятелно.

Плакатен псориазис

Плакатният псориазис е кожно състояние, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено.

Humira се използва за лечение на умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни

Гноен хидраденит

Гнойният хидраденит (понякога наричан акне инверза) е хронично и често болезнено възпалително заболяване на кожата. Симптомите могат да включват чувствителни възли (подутини) и абсцеси (циреи), от които може да изтича гной. То най-често засяга конкретни участъци от кожата, като под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите райони могат да останат и белези.

Humira се използва за лечение на

- умерен до тежък гноен хидраденит при възрастни и
- умерен до тежък гноен хидраденит при юноши над 12-годишна възраст.

Humira може да намали броя на възлите и абсцесите, предизвикани от заболяването, както и болката, която често е свързана с болестта. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще ви бъде назначена Humira.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на храносмилателната система.

Humira се използва за лечение на

- умерена до тежка форма на болестта на Крон при възрастни и
- умерена до тежка форма на болестта на Крон при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години.

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Humira се използва за лечение на

- умерен до тежък улцерозен колит при възрастни и
- умерен до тежък улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

Неинфекциозен увеит, засягащ задната част на окото

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото.

Humira се използва за лечение на възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото. Това възпаление води до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Humira действа като намалява това възпаление. Първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, ще Ви бъде назначена Humira.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Humira

Не използвайте Humira:

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате активна туберкулоза или други тежки инфекции (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“). Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например повишена температура, рани, отпадналост, проблеми със зъбите;
- ако имате умерена или тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Humira.

Алергични реакции

- Ако получите алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Humira и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекции

- Ако имате инфекция, включително продължителна инфекция или инфекция в една част на тялото (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Humira. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Humira можете да се разболеете по-лесно от инфекции. Този риск може да се увеличи, ако имате проблеми с белите дробове. Тези инфекции може да бъдат сериозни и включват:
 - туберкулоза
 - инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии
 - тежка инфекция на кръвта (сепсис)

В редки случаи тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да Ви каже да спрете употребата на Humira за известно време.

- Информирайте Вашия лекар, ако живеете или пътувате в райони, където гъбичните инфекции (например хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза) са много чести.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте имали инфекции, които продължават да се повтарят или други състояния, които повишават риска от инфекции.
- Ако сте на възраст над 65 години, при Вас вероятността да развиете инфекции по време на приема на Numira е по-голяма. Вие и Вашият лекар трябва да обърнете специално внимание за признаци на инфекция, докато се лекувате с Numira. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми на инфекции като повишена температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите.

Туберкулоза

- Много е важно да информирате Вашия лекар, ако някога сте имали туберкулоза или ако сте били в близък контакт с някой, който е имал туберкулоза. Ако имате активна туберкулоза, не използвайте Numira.
 - Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с Numira, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Numira. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и подходящи изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата **напомняща карта на пациента**.
 - По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте приемали лечение за предпазване от туберкулоза.
 - Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (например кашлица, която не отминава, загуба на тегло, липса на енергия, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от развитие на HBV.
 - Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В. При хора, носители на HBV, Numira може да доведе до повторно активиране на вируса.
 - В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV може да бъде животозастрашаващо.

Хирургическо лечение и дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че вземате Numira. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Numira.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което засяга обвивката на нервите, като множествена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Numira. Незабавно

информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксинации

- Определени ваксини могат да причинят инфекции и не трябва да се дават по време на лечението с Humira.
 - Посъветвайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини.
 - Препоръчва се по възможност децата да приключат с всички планирани, преди започване на лечението с Humira.
 - Ако сте приемали Humira, докато сте била бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на такава инфекция до пет месеца след последната доза Humira, която сте получили по време на бременността. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти, че сте лекувани с Humira по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, кога на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Humira, сърдечният Ви статус трябва да се проследява внимателно от Вашият лекар. Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате или е имало сериозно заболяване на сърцето. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо да прилагате Humira.

Треска, охлузвания, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да подпомагат за спиране на кървенето. Вашият лекар може да реши да спре лечението. Ако развиете треска, която не изчезва, получите леки синини или много лесно кървите, или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар.

Ракови заболявания

- Има много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи Humira или други TNF-блокери.
 - Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом (вид рак, който засяга лимфната система) и левкемия (вид рак, който засяга кръвта и костния мозък).
 - Ако прилагате Humira, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван нечест и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с Humira. Някои от тези пациенти са били лекувани също с азатиоприн или 6-меркаптопурин.
 - Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или 6-меркаптопурин заедно с Humira.
 - Случаи на немеланомни форми на кожен рак са наблюдавани при пациенти, прилагащи Humira.
 - Ако по време на или след терапията се появи ново поражение върху кожата или ако съществуващите поражения променят своя външен вид, информирайте Вашия лекар.

- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг TNF блокер, са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF блокер е подходящо за Вас.

Автоимунни заболявания

- В редки случаи лечението с Humira може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на детето Ви трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Humira.

Други лекарства и Humira

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Не трябва да приемате Humira с лекарства, съдържащи следните активни вещества, поради повишен риск от сериозна инфекция:

- анакинра
- абатацепт.

Humira може да се прилага заедно с:

- метотрексат
- определени, променящи хода на заболяването антиревматични средства (например сулфасалазин, хидроксихлорокин, лефлуномид и инжекционни златни препарати)
- стероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

- Трябва да използвате подходящи противозачатъчни средства за предотвратяване на забременяване и да продължите контрацепцията в продължение на поне 5 месеца след последното лечение с Humira.
- Ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате да имате бебе, посъветвайте се с Вашия лекар относно прилагането на това лекарство.
- Humira трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.
- Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала Humira по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали Humira.
- Humira може да се използва по време на кърмене.
- Ако използвате Humira по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекарите на Вашето бебе и другите медицински специалисти за използването на Humira по време на бременността, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация. За повече информация относно ваксините вижте раздел „Предупреждения и предпазни мерки“.

Шофиране и работа с машини

Humira може да повлияе в незначителна степен върху способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Humira може да се появи световъртеж и нарушение на зрението.

Humira съдържа полисорбат

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всяка доза от 80 mg. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някакви известни алергии.

3. Как да използвате Humira

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителните дози Humira за всяка от одобрените употреби са показани в следната таблица. Вашият лекар може да Ви предпише Humira с друго количество на активното вещество, ако имате нужда от различна доза.

Ревматоиден артрит		
Възраст или телесно тегло	В каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит, приложението на метотрексат продължава по време на лечението с Humira. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Humira може да се прилага и самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат по време на лечението с Humira, Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да прилагате 40 mg Humira всяка седмица или 80 mg през седмица.

Плакетен псориазис		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg), последвано от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първата доза.	Ако имате неадекватен отговор, Вашият лекар може да увеличи а дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Гноен хидраденит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция от 80 mg дневно в два последователни дни), последвано от доза 80 mg (една инжекция от 80 mg) две седмици по-късно. След още две седмици продължете с доза 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, както Ви предпише Вашият лекар.	Препоръчително е всеки ден да прилагате антисептично измиване на засегнатите области.
Юноши от 12 до 17-годишна възраст, с тегло 30 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица по-късно.	Ако имате неадекватен отговор към Humira 40 mg през седмица, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Препоръчително е ежедневно да извършвате антисептично почистване на засегнатите участъци.

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Деца, юноши и възрастни на възраст от 6 до 17 години с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg), последвано от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят може да предпише първоначална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция от 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (една инжекция от 80 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години с тегло по-малко от 40 kg	Първоначална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят може да предпише първоначална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg), последвана от 40 mg две седмици по-късно. След това обичайната доза е 20 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.
---	--	--

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция от 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (една инжекция от 80 mg) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло под 40 kg	Първоначална доза 80 mg (една 80 mg инжекция), последвана от 40 mg (една 40 mg инжекция) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 40 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате Humiḡa във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.
Деца и юноши на възраст от 6 години с тегло 40 kg или повече	Първоначална доза 160 mg (две инжекции по 80 mg в един ден или една инжекция по 80 mg дневно в два последователни дни), последвани от 80 mg (една 80 mg инжекция) две седмици по-късно. След това обичайната доза е 80 mg през седмица.	Трябва да продължите да приемате Humiḡa във Вашата обичайна доза, дори след навършване на 18 години.

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	Каква доза и колко често да се приема?	Забележки
Възрастни	Първоначална доза 80 mg (една инжекция от 80 mg), последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след първоначалната доза.	Приемът на кортикостероиди или други лекарства, повлияващи имунната система, може да бъде продължен, докато използвате Humira. Humira може да се дава и самостоятелно.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години с тегло под 30 kg	20 mg през седмицата	Вашият лекар може да предпише начална доза 40 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 20 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши с хроничен неинфекциозен увеит, навършили 2 години с тегло от 30 kg или повече	40 mg през седмицата	Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg, която се прилага една седмица преди началото на обичайната доза 40 mg през седмица. Препоръчва се Humira да се прилага в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

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

Подробни инструкции относно това как да инжектирате Humira са дадени в точка 7 „Инжектиране на Humira“.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Humira

Ако по невнимание сте инжектирали Humira по-често, отколкото Ви е казано от Вашия лекар или фармацевт, трябва да се свържете с Вашия лекар или фармацевт и да ги информирате, че сте използвали повече от необходимото. Винаги взимайте със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Humira

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Humira

Решението да спрете да използвате Humira трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. Ако спрете да използвате Humira, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат най-малко до 4 месеца след последното инжектиране на Humira.

Информирайте Вашия лекар незабавно, ако установите следното

- тежък обрив, копривна треска или други признаци на алергична реакция
- отоци по лицето, ръцете, краката
- затруднено дишане и гълтане
- задух при физическа активност или при лягане, или отоци по краката.

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното

- признаци на инфекция като повишена температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране
- чувство на слабост или умора
- кашлица
- мравучкане
- скованост
- двойно виждане
- слабост в ръцете или краката
- подутина или отворена възпалена незарастваща рана
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна повишена температура, поява на синини, кървене, бледост.

Описаните по-горе симптоми могат да бъдат признаци на представените по-долу нежелани реакции, които са били наблюдавани при Humira:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж)
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония)
- главоболие
- коремна болка
- гадене и повръщане
- обрив
- мускулно-скелетна болка.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип)
- чревни инфекции (включително гастроентерит)
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер)
- инфекции на ушите
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес)
- инфекции на възпроизводителната система
- инфекция на пикочните пътища
- гъбични инфекции
- ставни инфекции
- доброкачествени тумори
- рак на кожата

- алергични реакции (включително сезонна алергия)
- обезводняване
- промени в настроението (включително депресия)
- тревожност
- трудно заспиване
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички” или скованост
- мигрена
- притискане на нервните окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката)
- нарушение на зрението
- възпаление на очите
- възпаление на клепачите и подуване на очите
- вертиго (чувство на замаяност или световъртеж)
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене)
- повишено кръвно налягане
- горещи вълни
- хематом (натрупване на кръв извън кръвоносните съдове)
- кашлица
- астма
- задух
- кървене от стомашно-чревния тракт
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене)
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха)
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата)
- сърбеж
- сърбящ обрив
- поява на синини
- възпаление на кожата (като екзема)
- нацепване ноктите на ръцете и краката
- повишено потене
- косопад
- отключване или влошаване на псориазис
- мускулни спазми
- кръв в урината
- бъбречни проблеми
- болки в гръдния кош
- оток (подуване)
- повишена температура
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- опортюнистични инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания)
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит)
- инфекции на очите
- бактериални инфекции
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво)
- рак
- рак, засягащ лимфната система
- меланом

- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често саркоидоза)
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове)
- тремор (треперене)
- невропатия (заболяване на нервите)
- удар
- загуба на слуха, шум в ушите
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените
- сърдечен удар
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление)
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина)
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба
- затруднено преглъщане
- оток на лицето (подуване на лицето)
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур
- мастно израждане на чернодробните клетки
- нощно изпотяване
- белези
- отпускане (разрушаване) на мускулите
- системен лупус еритематозес (включително възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания)
- импотентност
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак, засягащ кръвта и костния мозък)
- тежки алергични реакции с шок
- множествена склероза
- нарушения на нервите (възпаление на очния нерв и синдром на Гилен-Баре, който може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото)
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб)
- перфорация на черво (пробив на червото)
- хепатит
- повторно активиране на хепатит В
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма)
- кожен васкулит (възпаление на кожните кръвоносни съдове)
- синдром на Стивънс-Джонсън (ранните симптоми включват неразположение, повишена температура, главоболие и обрив)
- оток на лицето, свързан с алергична реакция
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив)
- лупус-подобен синдром
- ангиоедем (локално подуване на кожата)
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често фатално)
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата
- чернодробна недостатъчност
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви, придружавани от мускулна слабост).
- наддаване на тегло (за повечето пациенти наддаването на тегло не е било голямо)

Някои нежелани реакции, наблюдавани при Humira, не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много често (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

Често (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта
- повишение на пикочната киселина в кръвта
- нарушение в стойностите на натрий в кръвта
- ниски стойности на калций в кръвта
- ниски стойности на фосфати в кръвта
- висока кръвна захар
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта
- наличие на автоантитела в кръвта
- ниски стойности на калий в кръвта

Нечесто (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест)

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Humira

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/блистера/картонената кутия.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Предварително напълнената писалка да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка за еднократна употреба Humira може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период от 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, писалката трябва да се използва в рамките на **14 дни или да се изхвърли**, дори и да се връща в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато писалката е извадена за първи път от хладилника, и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Humira

Активното вещество е адалимумаб.

Другите съставки са: манитол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда предварително напълнената писалка Humira и какво съдържа опаковката

Humira 80 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка се предлага като стерилен разтвор на 80 mg адалимумаб, разтворен в 0,8 ml разтвор.

Предварително напълнената писалка Humira е сиво-виолетова писалка за еднократна употреба, съдържаща стъклена спринцовка с Humira. Има две капачки – едната е сива и обозначена с „1“, а другата е виолетова и обозначена с „2“. Има прозорче от всяка страна на писалката, през което може да видите разтвора на Humira в спринцовката.

Предварително напълнената писалка Humira се предлага в опаковки, съдържащи:

- 1 предварително напълнена писалка за употреба от пациента с 2 тампона, напоени със спирт (1 резервен)
- 3 предварително напълнени писалки за употреба от пациента с 4 тампона, напоени със спирт (1 резервен)

Не всички видове опаковки може да са пуснати в продажба.

Humira се предлага и като флакон, предварително напълнена спринцовка и/или предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen

Германия

Производител

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

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 21220174

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 OÜ
Tel: +372 623 1011

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 91 384 09 10

Polska

AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 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

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor

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

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

За да слушате или получите копие от тази листовка на <Брайлова азбука>, <с голям шрифт> или <на аудионосител>, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

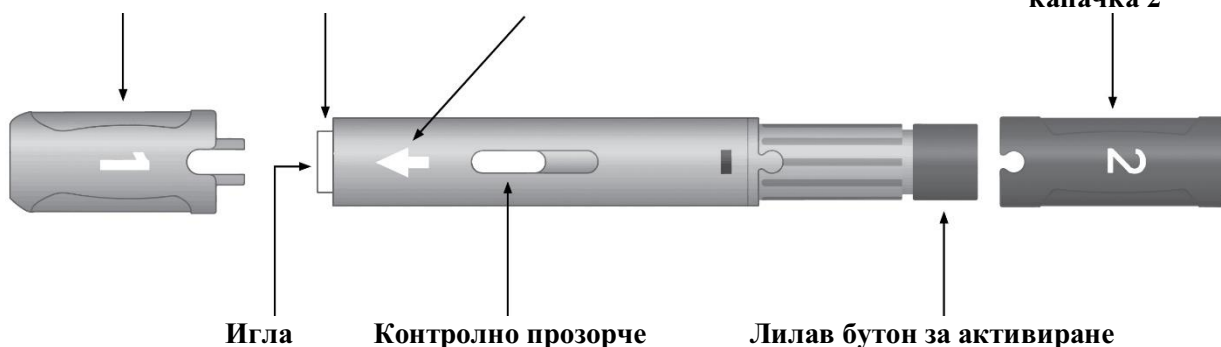
7. Инжектиране на Humira

- Следващите указания обясняват как трябва да си поставите инжекция Humira, използвайки предварително напълнената писалка. Първо, прочетете внимателно указанията и ги следвайте стъпка по стъпка.
- Вие ще бъдете инструктирани от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за техниката на самоинжектиране.
- Не се опитвайте сами да се инжектирате преди да сте се уверили, че сте разбрали как да приготвите и приложите инжекцията.
- След подходящо обучение, инжекцията може да се направи самостоятелно или от друг човек, например член на семейството или приятел.
- Използвайте всяка предварително напълнена писалка само за една инжекция.

Numira предварително напълнена писалка

Сива капачка 1 Бял предпазител на иглата Бяла стрелка

Виолетова
капачка 2



Не използвайте предварително напълнената писалка и се обадете на Вашия лекар или фармацевт, ако

- течността е мътна, с променен цвят или съдържа парцалеста утайка или частици
- срокът на годност (Годен до:) е изтекъл
- течността е била замразявана или излагана на пряка слънчева светлина
- предварително напълнената писалка е била изпускана или смачкана.

Не сваляйте капачките до момента непосредствено преди инжектирането. Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

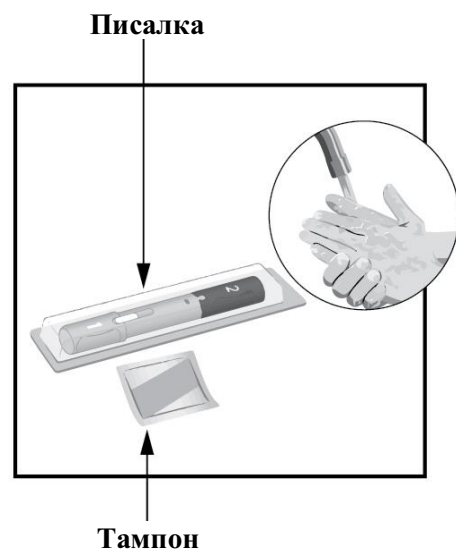
СТЪПКА 1

Извадете Numira от хладилника.

Оставете Numira на стайна температура в продължение на **15 до 30 минути** преди инжектиране.

- **Не** премахвайте сивата или виолетовата капачка, докато Numira достигне стайна температура.
- **Не** затопляйте Numira по никакъв друг начин. Например **не** затопляйте в микровълнова печка или в гореща вода.

СТЪПКА 2



Проверете срока на годност (Годен до:). **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност (Годен до:) е изтекъл.

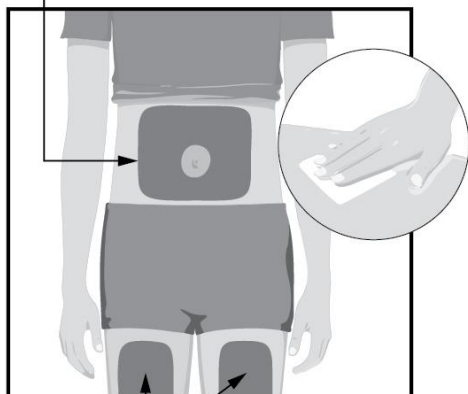
Поставете върху чиста и гладка повърхност.

- 1 предварително напълнена писалка за еднократна употреба и
- 1 тампон, напоен със спирт

Измийте и подсушете ръцете си.

СТЪПКА 3

Места за инжектиране



Места за инжектиране

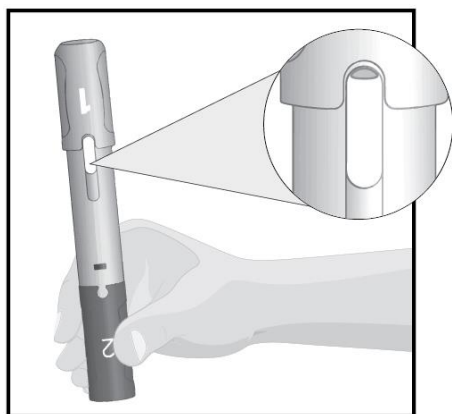
Изберете място за инжектиране:

- На предната част на бедрата или
- На корема, най-малко на 5 cm от пъпа
- Най-малко на 3 cm от последното място на инжектиране

Почистете с кръгови движения мястото за инжектиране с помощта на тампона със спирт.

- **Не** инжектирайте през дрехите
- **Не** инжектирайте в кожа, която е възпалена, насинена, зачервена, твърда, с белези, със стрии или в области с псориаатични плаки

СТЪПКА 4



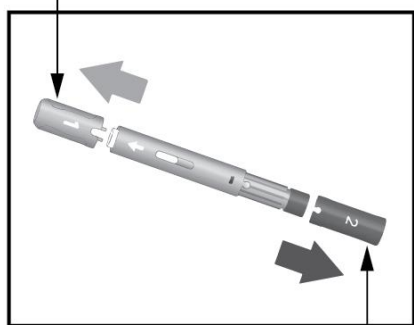
Дръжте предварително напълнената писалка със сивата капачка 1, насочена нагоре.

Проверете контролното прозорче.

- Нормално е в прозорчето да има 1 или повече мехурчета
- Уверете се, че течността е бистра и безцветна
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е мътна или съдържа частички
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако е била изпускана или смачкана

СТЪПКА 5

Капачка 1



Капачка 2

Изтеглете сивата капачка 1. Отстранете я. **Не я поставяйте** отново.

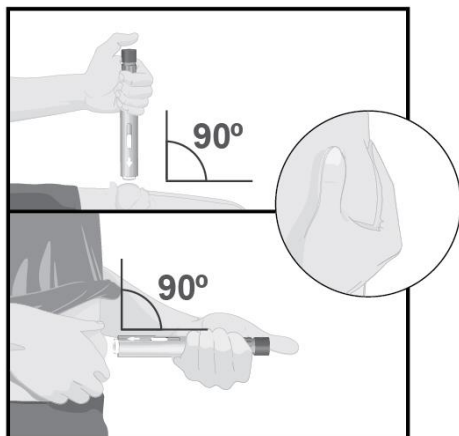
- Проверете дали малкият черен предпазител на иглата на спринцовката е отстранен заедно с капачката
- Появата на няколко капки течност от иглата е нормална

Изтеглете виолетовата капачка 2. Отстранете я. **Не я поставяйте** отново.

Предварително напълнената писалка сега е готова за използване.

Завъртете предварително напълнената писалка, така че бялата стрелка да сочи към мястото на инжектиране.

СТЪПКА 6



Стиснете кожата на мястото на инжектиране, за да повдигнете участъка и я задръжте здраво, докато инжектирането приключи.

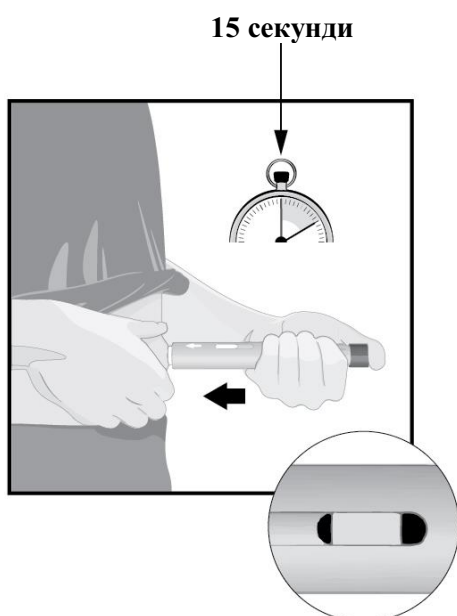
Насочете бялата стрелка към мястото на инжектиране (бедрото или корема).

Поставете белия предпазител на иглата под прав ъгъл (90°) спрямо мястото на инжектиране.

Дръжте предварително напълнената писалка, така че да можете да виждате контролното прозорче.

Не натискайте лилавия бутон за активиране, докато не сте готови да инжектирате.

СТЪПКА 7



Натиснете здраво предварително напълнената писалка към мястото на инжектиране преди да започнете инжектирането.

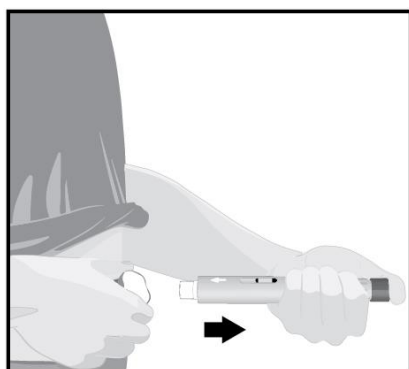
Продължете да натискате, за да попречите на предварително напълнената писалка да се измести от кожата по време на инжектирането.

Натиснете лилавия бутон за активиране и бройте бавно в продължение на **15** секунди.

- При началото на инжектирането ще се чуе силно „щрак“
- **Продължете да притискате** предварително напълнената писалка **здраво** към мястото на инжектиране, докато инжектирането приключи.

Инжектирането е приключило, когато жълтият индикатор престане да се движи.

СТЪПКА 8



Когато инжектирането е приключило, бавно изтеглете предварително напълнената писалка от кожата. Белият предпазител на иглата ще покрие върха ѝ.

- Нормално е на мястото на инжектиране да има малко количество течност

Ако има повече от няколко капки от течността на мястото на инжектиране, свържете се с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

След като инжектирането е приключило, поставете памучен тампон или марля върху кожата на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте
- Леко кървене на мястото на инжектиране е нормално

СТЪПКА 9

Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка в специален контейнер за отпадъци според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

- **Не** рециклирайте и не изхвърляйте предварително напълнената писалка с битовите отпадъци
- **Винаги** дръжте предварително напълнената писалка и специалния контейнер за отпадъци на място, недостъпно за деца.

Капачките, тампонът със спирт, памучният тампон или марлята, блистерът и опаковката могат да бъдат изхвърляни с Вашите битови отпадъци.