

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Humira 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg adalimumab 0,2 ml-es, egyadagos előretöltött fecskendőben.

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög petefészek sejtekben állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 0,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 20 mg-os adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

A Humira metotrexáttal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott 2 éves kortól olyan betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően egy vagy több, betegséget befolyásoló reumaellenes szerre (disease-modifying antirheumatic drug, DMARDS). A Humira egyedül is adható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a további metotrexát-kezelés nem megfelelő (a monoterápiában mutatott hatásossággal kapcsolatban lásd az 5.1 pontot). A Humira-t 2 évesnél fiatalabb betegek esetén nem vizsgálták.

Enthesitis-asszociált arthritis

A Humira az aktív, enthesitis-asszociált arthritis kezelésére javallott 6 éves kortól olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy azt nem tolerálták (lásd 5.1 pont).

Gyermekekori plakkos psoriasis

A Humira súlyos, krónikus plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan 4 év feletti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak vagy alkalmatlannak bizonyultak a helyi kezelésre és fényterápiákra.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Humira közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknél (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a

primer étrendi kezelést, és egy kortikoszteroidot, és/vagy egy immunmodulánst, vagy akik nem tolerálták ezeket a szereket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Gyermekkori uveitis

A Humira a krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évnél idősebb gyermekeknél, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Humira-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas azoknak a betegségeknek a diagnosztikájában és kezelésében, amikre a Humira javallott. Javasolt, hogy a személyek a Humira-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). A Humira-val kezelt betegek egy Betegemlékeztető Kártyát kapnak.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Humira-t, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Humira-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett egyidejű terápiákat.

Adagolás

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

A Humira ajánlott adagja polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 éves kor feletti betegeknek a testtömegtől függ (1. táblázat). A Humira-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

1. táblázat: A Humira dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknek

A beteg testtömege	Adagolási rend
10 kg - < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai választ rendszerint 12 hetes kezelési időn belül éri el. A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre.

A Humira-nak 2 évesnél fiatalabb betegeknek ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Enthesitis-asszociált arthritis

A Humira ajánlott adagja enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő, 6 éves kor feletti betegeknek a testtömegtől függ (2. táblázat). A Humira-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

2. táblázat: A Humira dózisa enthesitis-asszociált arthritiszben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

A Humira-t nem vizsgálták 6 évesnél fiatalabb, enthesitis-asszociált arthritiszben szenvedő betegeknél.

A Humira más hatásereőségben és/vagy kiserelésben is elérhető az egyéni terápiai igényeknek megfelelően.

Gyermekekori plakkos psoriasis

A Humira ajánlott adagja gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő, 4-17 éves betegeknél a testtömegetől függ (3. táblázat). A Humira-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: A Humira dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknel

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	A kezdő adag 20 mg, amelyet minden második héten adott 20 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve
≥ 30 kg	A kezdő adag 40 mg, amelyet minden második héten adott 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve

A kezelés folytatását a 16. hét után gondosan mérlegelni kell, ha a beteg nem reagál ennyi idő alatt.

Amennyiben a Humira-kezelés újramezdése javasolt, a fenti útmutatást kell követni a dózisa és az adagolás időtartamára vonatkozóan.

A Humira biztonságosságát plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknel átlagosan 13 hónapig vizsgálták.

A Humira-nak 4 évesnél fiatalabb gyermekeknel ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Humira más hatásereőségben és/vagy kiserelésben is elérhető az egyéni terápiai igényeknek megfelelően.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Humira ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő 6-17 éves betegeknél a testtömegetől függ (4. táblázat). A Humira-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

4. táblázat: A Humira dózisa Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve
< 40 kg	40 mg a 0. héten és 20 mg a 2. héten. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten	20 mg minden második héten
≥ 40 kg	80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten	40 mg minden második héten

A nem megfelelően reagáló betegeknel előnyös lehet az adag növelése:

- < 40 kg: 20 mg minden héten
- ≥ 40 kg: 40 mg minden héten vagy 80 mg minden második héten

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknel, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

A Humira-nak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknel ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori uveitis

A Humira ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknel a testtömegetől függ (5. táblázat). A Humira-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Gyermekekori uveitisben nincs tapasztalat az egyidejű metotrexát-kezelés nélküli Humira-kezeléssel.

5. táblázat: A Humira dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknel

A beteg testtömege	Adagolási rend
< 30 kg	20 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva
≥ 30 kg	40 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva

A Humira-kezelés megkezdésekor egy 40 mg-os telítő dózis adható a 30 kg alatti betegeknek, vagy egy 80 mg-os telítő dózis adható a legalább 30 kg-os betegeknek egy héttel a fenntartó kezelés megkezdése előtt. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a Humira telítő adagjának 6 évnél fiatalabb gyermekek esetén történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

A Humira-nak 2 évesnél fiatalabb gyermekeknel ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Javasolt a folyamatos, hosszú távú kezelés előnyét és kockázatát évente értékelni (lásd 5.1 pont).

A Humira más hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Vese- és/vagy májkárosodás

Ezeknél a betegpopulációknál nem állnak rendelkezésre adatok. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A Humira-t subcutan injekció formájában kell beadni. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegtájékoztatóban található.

A Humira más hatáserősségekben és kisserelésekben is rendelkezésre áll.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberculosis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunist fertőzések (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a gyógyszer nevét és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért a Humira-val való kezelés előtt, alatt és után a betegeknél gondosan figyelni kell a fertőzéseket, beleértve a tuberculosis is. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár négy hónapot vehet igénybe, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

Humira-val való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg. A tuberculosis által veszélyeztetett betegeknél és azoknál a betegeknél, akik olyan területekre utaztak, ahol nagy a tuberculosis vagy az endemiás mycosisok, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis kockázata, a Humira-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunist fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél a Humira-val való kezelés során alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgáláson kell átesniük. Olyan esetekben, amikor új, súlyos fertőzés vagy sepsis alakul ki a Humira-val való kezelést meg kell szakítani, és megfelelő antimikrobiális és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvos különös gonddal döntsön a Humira adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunosuppresszív szerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzések

Humira-val kezelt betegeknél leírtak súlyos fertőzéseket, beleértve a sepsist is, melyeket bakteriális, mycobacterialis, invazív gomba-, parazita- és vírusfertőzés, vagy egyéb opportunist fertőzés, például listeriosis, legionellosis és pneumocystis-fertőzés okozott.

A klinikai vizsgálatokban további súlyos fertőzéseket, köztük pneumoniát, pyelonephritist, septicus arthritist, valamint septicaemiát észleltek. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről számoltak be.

Tuberculosis

Humira-val kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be, beleértve a reaktivációt és új tuberculosis kialakulását. A bejelentések pulmonalis és extrapulmonalis (azaz disszeminált) eseteket tartalmaztak.

A Humira-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis irányában. A felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosisall kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint a múltban vagy jelenleg immunszuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrővizsgálatok (úgy mint tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a Betegemlékeztető Kártyán. A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az álnegatív tuberculin bőrteszt lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetében.

Ha a diagnózis aktív tuberculosis, a Humira-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont).

Az alábbiakban felsorolt összes esetben nagyon gondosan kell mérlegelni a Humira-kezelés előny/kockázat arányát.

Látens tuberculosis gyanúja esetén egy, a tuberculosis kezelésében jártas orvossal kell konzultálni.

Ha látens tuberculosisist diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberkulotikus profilaktikus kezelésnek a Humira alkalmazásának megkezdése előtt el kell kezdődnie.

Humira-kezelés indítása előtt az antituberkulotikus profilaktikus kezelést azoknál a betegeknél is fontolóra kell venni, akik a tuberculosis több vagy jelentős kockázati tényezőjével rendelkeznek, bár a tuberculosis-tesztjük negatív, valamint akiknek az anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, de annak megfelelő kezelése nem igazolható.

A profilaktikus antituberkulotikus kezelés ellenére előfordultak tuberculosis reaktiválódásának esetei Humira-val kezelt betegeknél. Egyes betegeknél, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, a Humira-kezelés alatt ismét tuberculosis alakult ki.

A betegeket tájékoztatni kell, hogy – Humira-kezelés alatt vagy után – tuberculosisra jellemző tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz, fáradékonyság) fellépése esetén forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunist fertőzések:

A Humira-kezelést kapó betegeknél opportunist fertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket észleltek. Ezek a fertőzések a TNF-antagonistákat kapó betegeknél nem kerültek következetesen felismerésre, és ez a megfelelő kezelés késését eredményezte, ami néha halálos kimenetelhez vezetett.

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan jelek és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és/vagy pulmonalis infiltrátumok, illetve sokkal vagy anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és a Humira adását azonnal abba kell hagyni. Ezeknél a betegeknél a diagnózis megállapítását és az

empirikus gombaellenes kezelés megkezdését olyan szakemberrel történő konzultációt követően kell elvégezni, aki jártas az invazív gombafertőzések kezelésében.

Hepatitis B reaktiválódása

Idült hepatitis B-vírus-hordozó betegeknél (azaz a felszíni antigén pozitív) a hepatitis B reaktiválódása fordult elő, amennyiben TNF-antagonista (köztük Humira)-kezelésben részesültek. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. A Humira-kezelés elkezdése előtt a betegeket HBV-fertőzés irányában vizsgálni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a hepatitis B infekció vizsgálatának eredménye pozitív, konzultáció javasolt egy, a hepatitis B kezelésében jártas orvossal.

A Humira terápiára szoruló HBV-hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e rajtuk aktív HBV-fertőzésre utaló jelek és tünetek. A HBV-hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Humira adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve a Humira-t, ritkán a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinisációs betegség (közte a Guillan-Barré szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával társultak. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia olyan esetekben, amikor Humira-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinisációs betegségben szenvedő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni a Humira adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni a Humira-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinisációs betegség értékelésére.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során a Humira alkalmazásával összefüggő súlyos allergiás reakciók ritkán fordultak elő. Nem súlyos allergiás reakciók nem gyakran fordultak elő a Humira-val végzett klinikai vizsgálatok során. Humira alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, a Humira adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, Humira-val kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú hyperszenzitivitási reakciót, alacsonyabb immunglobulin-szinteket, illetve nem észleltek változást az effektor-T-, B- és NK-sejtek, monocyták/macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-antagonistákkal végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a TNF-antagonistát kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontrolles csoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. Posztmarketing alkalmazás körülményei között TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukémiás eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukémia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségeik

van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-blokkoló szerekkel, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdése $\leq$ 18 éves életkor) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) malignitásokról számoltak be, melyek némelyike végzetes kimenetelű volt. Az esetek mintegy fele lymphoma volt. A többi eset sokféle különböző malignitás volt, köztük ritka malignitások is, amelyek rendszerint immunszuppresszióhoz társultak. A TNF-blokkolókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a malignitások kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphoma eseteit észlelték. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. A Humira-kezelés során észlelt hepatosplenicus T-sejtes lymphoma-esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin Humira-val történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki a Humira-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akiknek kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy akiknél a Humira-kezelést malignitás kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek Humira-kezelésbe való bevonásának mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

Minden betegnél, de főként azoknál, akiknek az anamnézisében extenzív immunszuppresszív kezelés szerepel, illetve olyan psoriasisos betegeknél, akik PUVA-kezelést kaptak, a Humira-kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistával kezelt betegeknél, beleértve az adalimumabot (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab hatásait közepesen súlyos-súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy feltáró klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegeken több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontrollcsoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, COPD-ben szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeken körültekintően kell alkalmazni a TNF-antagonistákat.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem ismert, hogy az adalimumab-kezelés befolyásolja-e a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának kockázatát. A kezelés megkezdése előtt és a betegség teljes lefolyása alatt azokat a colitis ulcerosában szenvedő betegeket, akiknél dysplasia vagy vastagbélrák kialakulásának fokozott kockázata áll fenn (pl. hosszan fennálló colitis ulcerosában vagy primer cholangitis sclerotisansban szenvedő betegeknél) vagy akiknek az anamnézisében dysplasia vagy vastagbélrák szerepel, rendszeresen szűrni kell dysplasia irányában. A szűrővizsgálat során kolonoszkópiát és szövettani mintavételt is kell végezni a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Hematológiai reakciók

TNF-antagonista szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. A Humira kapcsán hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben Humira-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Humira-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjén hasonló antitestválaszt figyeltek meg a *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenzavírus-vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy Humira-val kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhessen-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ajánlott, hogy – ha lehetséges – a gyermekeknél és serdülőknél a Humira-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján.

A Humira-val kezelt betegeknek – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás. Az anya terhesség alatti utolsó adalimumab-injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt az olyan csecsemők élő kórokozót tartalmazó vakcinával (pl. BCG-vakcinával) való oltása, akik *in utero* adalimumab hatásának voltak kitéve.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását, illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben levő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak Humira-val kezelt betegeknél. A Humira-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedők kezelésére. A Humira kontraindikált a közepesen súlyos-súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). A Humira-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

A Humira-val való kezelés során autoantitestek képződése előfordulhat. A Humira hosszú távú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Humira alkalmazása után lupusz-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Humira adását (lásd 4.8 pont).

Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttes használata

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercepttel és anakinrával végzett kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációjánál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombinációjának alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az adalimumab és egyéb biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (pl. anakinra és abatacept) vagy egyéb TNF-antagonisták egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerkölsönhatások miatt. (lásd 4.5 pont).

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során Humira-val kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Humira-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és megfelelő módon kell ellátni. A Humira-val kezelt arthroplastikán áteső betegeknél szerzett biztonságossági tapasztalatok korlátozottak.

Vékonybél-elzáródás

A Crohn-betegség kezelésének hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján a Humira nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

Idősek

A Humira-val kezelt, 65 éves kor feletti betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága magasabb volt (3,7%), mint a 65 évnél fiatalabbaknál (1,5%). Némelyikükön ez végzetes volt. Idősek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a Védőoltások részben.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 0,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 20 mg-os adagonként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Humira-t vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva rheumatoid arthritises, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében is. Ha a Humira-t kombinációban adták metotrexáttal, az antitestképződés alacsonyabb volt, mint monoterápiában. A Humira metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatásosság csökkenését eredményezte (lásd 5.1 pont).

A Humira és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

A Humira és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korú nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását, és az alkalmazás folytatását az utolsó Humira-kezelés után legalább öt hónapon keresztül.

Terhesség

Nagy számú (körülbelül 2100), adalimumab-expozíciónak kitett, ismert kimenetelű, élve születéssel végződő terhesség prospektív módon gyűjtött adatai – beleértve több mint 1500 esetet, mikor az első trimeszterben alkalmazták az adalimumabot – nem igazolták a rendellenességek arányának növekedését az újszülötteknél.

Egy prospektív kohorsz regiszterben 257, rheumatoid arthritisben (RA) vagy Crohn-betegségben (CD) szenvedő, a terhességük legalább első trimeszterében adalimumabbal kezelt nőt és 120, RA-ban vagy Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vizsgáltak. Az elsődleges végpont a major születési rendellenesség születéskori prevalenciája volt. Azoknak a terhességeknek az aránya, amelyek kimenetele legalább egy, major fejlődési rendellenességgel élve született csecsemő volt, 6/69 (8,7%) volt az adalimumab-kezelésben részesült RA-s nőknél, és 5/74 (6,8%) volt a nem kezelt RA-s

nőknél (nem korrigált OR: 1,31; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,38-4,52), továbbá 16/152 (10,5%) volt az adalimumab-kezelésben részesült Crohn-beteg nőknél, és 3/32 (9,4%) volt a nem kezelt Crohn-beteg nőknél (nem korrigált OR: 1,14; 95%-os CI: 0,31-4,16). A korrigált OR (a kiindulási különbségeket tekintetbe véve) 1,10 volt (95%-os CI: 0,45-2,73) együttesen RA-ban és Crohn-betegségben. Nem volt határozott különbség az adalimumabbal kezelt és nem kezelt nők esetében a másodlagos végpontokban, amelyek a spontán abortusz, a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a kis születési súly és a súlyos vagy opportunista fertőzések voltak, és nem jelentettek halvaszületést vagy rosszindulatú daganat kialakulást sem. Az adatok értelmezésére hatással lehetnek a regiszter módszertani korlátai, beleértve a kis mintaszámot és a nem randomizált elrendezést.

Majmokban végzett fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriótoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A TNF-alfa-gátlást okozó hatása miatt a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

A terhesség alatt adalimumabbal kezelt nőknél az adalimumab a placentán átjutva bekerülhet a csecsemő szérumába. Emiatt ezeknél a csecsemőknél fokozott a fertőzések kialakulásának a kockázata. Az intrauterin adalimumab-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya által a terhesség alatt kapott utolsó adalimumab-injekció után 5 hónapig nem ajánlott az élő kórokozót tartalmazó védőoltás (pl. BCG-oltás) adása.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, az anyai szérumszint 0,1-1%-ában van jelen. Szájon át adva, az immunglobulin G-fehérjék intestinális proteolízist szenvednek, és a biohasznosulásuk csekély. Nem várhatóak a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatások. Következésképpen a Humira alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az adalimumab termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Humira csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Humira alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Humira-t 9506 beteg bevonásával tanulmányozták pivotális, kontrollós és nyílt vizsgálatokban, 60 hónapig vagy még tovább. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben), valamint axialis spondyloarthritisben (spondylitis ankylopoeticában és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban, hidradenitis suppuratívában és uveitisben szenvedő betegeket választottak be. A pivotális, kontrollós vizsgálatok, amelyek során 6089 beteg részesült Humira-kezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlító gyógyszert a kontrollós periódusban és a spontán jelentés során.

Azon betegek aránya, akik a pivotális vizsgálatok kettős vak, kontrollos részében mellékhatások miatt abbahagyták a kezelést, a Humira-val kezelt betegcsoportban 5,9%, míg a kontroll kezelt betegeknél 5,4% volt.

A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (mint pl. nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, pruritus, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom.

Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak a Humira alkalmazása során. A TNF-antagonisták, így a Humira is befolyásolja az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekező képességét.

A Humira alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a szepszist, az oppurtunista fertőzést és a TBC-t), HBV-reaktíválódásról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát).

Súlyos haematológiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak, mint pl. pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisatiós betegségek néhány esete, lupus erythematosus, lupus-szal összefüggő betegségek és Stevens–Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

Általában véve a gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt nemkívánatos események gyakorisága és típusa hasonló volt azokhoz, mint amiket a felnőtt betegeknél észleltek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 6. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - \leq 1/1000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A különböző indikációk esetén előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre. A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha további információ található a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban.

6. táblázat
Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve az alsó- és a felső légúti fertőzéseket, pneumóniát, sinusitist, pharyngitist, nasopharyngitist és a herpes vírus okozta pneumóniát is)

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotisáló fasciitist és a herpes zostert is), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket is), a nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket is), húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist is), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (beleértve a vírusos meningitist is), opportunist fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést is), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis ¹⁾
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalsejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát is), jóindulatú daganat
	Nem gyakori	Lymphoma**, solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a tüdődaganatot és a pajzsmirigy-daganatot is), melanoma**
	Ritka	Leukaemia ¹⁾
	Nem ismert	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma ¹⁾ Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) ¹⁾ , Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Leukopenia (beleértve a neutropeniát és az agranulocytosist is), anaemia
	Gyakori	Leukocytosis, thrombocytopenia,
	Nem gyakori	Idiopathiás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)
	Nem gyakori	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia ¹⁾
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
tünetek	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehydratio
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypaesthesiát is), migrén, ideggyök-kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történések ¹⁾ , tremor neuropathia
	Ritka	Sclerosis multiplex, demyelinisatiós betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain–Barré-szindróma) ¹⁾
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szemkörnyéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarktus ¹⁾ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívleállás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, kipirulás, haematoma
	Nem gyakori	Aorta aneurysma, arteriás occlusio, thrombophlebitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoe, köhögés
	Nem gyakori	Tüdőembólia ¹⁾ , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem ¹⁾
	Ritka	Tüdőfibrosis ¹⁾
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger és hányás

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia arc-oedema
	Ritka	Bélperforatio ¹⁾
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis a hepatitis B reaktiválódása ¹⁾ autoimmun hepatitis ¹⁾
	Nem ismert	Májelégtelenség ¹⁾
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés (beleértve az exfoliatív bőrkiütést is)
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist ¹⁾ , urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az ekzémát is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegesedés
	Ritka	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens–Johnson-szindróma ¹⁾ , angiooedema ¹⁾ , cutan vasculitis ¹⁾ lichenoid bőrreakció ¹⁾
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését is a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupus-szerű szindróma ¹⁾
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Beszűkült vesefunkció, haematuria
	Nem gyakori	Nocturia
A nemi szervekkel és az emlőkkal kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadási helyén jelentkező reakció (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező reakciót erythemát is)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz ¹⁾

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar vagy vérékenységi (beleértve az aktivált parciális thromboplastin-idő megnyúlását is), az autoantitest-vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
	Nem ismert	Testtömeg növekedése ²⁾
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Sebgyógyulási zavar

* a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információ található.

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve.

¹⁾ a spontán jelentéseket is beleértve.

²⁾ 4–6 hónapos kezelési időszak alatt a kiindulási értékhez képest a testtömeg átlagos változása az adalimumab esetében +0,3 kg és +1,0 kg között volt a felnőtt indikációkban, míg a placebo esetében ugyanez –0,4 kg és +0,4 kg között volt. Vizsgálatok hosszú távú kiterjesztési szakaszában 5–6 kg-os testtömegnövekedést is megfigyeltek átlagosan kb. 1–2 év expozíció során, kontrollcsoport nélkül, különösen a Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában szenvedő betegek esetében. Ennek a hatásnak a mechanizmusa nem tisztázott, de összefügghet az adalimumab gyulladáscsökkentő hatásával.

Uveitis

A biztonságossági profil a minden második héten Humira-val kezelt, uveitisben szenvedő betegek esetén megegyezett a Humira ismert biztonságossági profiljával.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az injekció helyén fellépő reakció

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollált vizsgálatokban, a Humira-val kezelt betegek 12,9%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, vörösség, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo- vagy aktív kontroll-csoportban a betegek 7,2%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollált vizsgálatokban a fertőzések arányszáma a Humira-val kezelt csoportban betegévenként 1,51 volt, míg betegévenként 1,46 volt a placebóval és az aktív kontroll-készítménnyel kezelt betegek csoportjában. A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis volt. A Humira-kezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,04 volt betegévenként a Humira-val kezelt csoportjában, míg 0,03 volt betegévenként a placebóval és az aktív kontrollal kezelt betegek csoportjában.

A Humira-val felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollált, valamint nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be többek között tuberculosissal (miliaris és extrapulmonalis előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberculosissal

megbetegedések többsége a Humira-kezelés első 8 hónapjában következett be és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Rosszindulatú és lymphoproliferatív betegségek

Humira-val juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben) szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnnyi expozíciónak kitett, 249 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezen kívül Crohn-betegségben szenvedő betegek körében Humira-val végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnnyi expozíciónak kitett, 192 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél Humira-val végzett vizsgálatban 80 betegévnnyi expozíciónak kitett, 77 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Uveitisben szenvedő gyermekeknél Humira-val végzett vizsgálatban 58,4 betegévnnyi expozíciónak kitett, 60 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást.

A Humira hatásait közepesen súlyos vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben, arthritis psoriaticában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollos szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 5291 Humira-val kezelt beteg esetében 6,8 (4,4; 10,5) míg az 3444 fős kontrollcsoportban 6,3 (3,4; 11,8) volt. (A kezelés medián időtartama a Humira-csoportban 4,0 hónap, a kontrollcsoportban 3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Humira-val kezelt betegek esetében 8,8 (6,0; 13,0), míg a kontrollcsoportban 3,2 (1,3; 7,6) volt. E bőrrákok közül a lapphám-carcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Humira-csoportban 2,7 (1,4; 5,4), a kontrollcsoportban 0,6 (0,1; 4,5) volt. A lymphomák 1000 betegévre vetített gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Humira-val kezelt betegek körében 0,7 (0,2; 2,7) , a kontrollok esetében 0,6 (0,1; 4,5) volt.

E vizsgálatok kontrollos szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztés vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével) 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

A Humira forgalomba hozatala után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a spontán jelentésekből származó, rosszindulatú daganatokra vonatkozó bejelentések gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év. A spontán jelentésekből származó, nem melanomás bőrrákra és lymphomákra vonatkozó bejelentések gyakorisága 1000 beteg-kezelési évre számítva 0,2, illetve 0,3 volt (lásd a 4.4 pontban).

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphomát jelentettek (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavómintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I-V. rheumatoid arthritis (RA)-vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül a Humira-val kezelték 11,9%-ánál, míg a placebóval vagy aktív kontrollal kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441 Humira-val kezelt beteg közül 2-nél alakultak ki újonnan fellépő lupus-szerű szindróma klinikai jelei. A beteg állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus-nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliaris események

Rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 4-104 hetes ellenőrzött periódusban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése a Humira-val kezelt betegek 3,7%-ánál, míg a kontrollkezelést kapó betegek 1,6%-nál fordult elő.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4-17 éves és enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő 6-17 éves betegeknél Humira-val végzett kontrollos fázis III. vizsgálatok során a Humira-val kezelt betegek 6,1%-nál és a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett. A legtöbb GPT (ALAT)-szint emelkedés együttadott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 - <4 éves betegeknél Humira-val végzett kontrollos III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő, hogy a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél Humira-val végzett, 4-52 hetes III. fázisú kontrollos vizsgálatokban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése a Humira-val kezelt betegek 0,9%-ánál, valamint a kontrollal kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél Humira-val végzett III. fázisú vizsgálatban két, testsúlyra korrigált fenntartó adagolási rend hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 52 kezelési hétig, testsúlyra korrigált indukciós kezelést követően. A vizsgálatok során a betegek 2,6%-ánál (5/192), akik közül 4 egyidejűleg immunszuppresszánt is kapott, a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 szorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél Humira-val végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése a Humira-val kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontroll-kezelés mellett a betegek 1,8%-ánál fordult elő.

Plakkos psoriasisban szenvedő pediátriai betegeknél Humira-val végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő a GPT (ALAT)-szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése.

Hidradenitis suppurativában szenvedő betegeknél a Humira-val (kezdő dózis a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg, melyet a 4. héttől kezdve hetente 40 mg követ) végzett kontrollos vizsgálatokban, a 12-16 hetes kontrollperiódusban a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése a Humira-val kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a kontrollal kezelt betegek 0,6%-ánál fordult elő.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél a Humira-val (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett) végzett, 80 hétig tartó kontrollos vizsgálatokban, a Humira-val kezelt betegeknél 166,5 nap, a kontrollcsoportnál 105 nap medián expozíciós idő esetén, a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése a Humira-val kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontrollkezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

A klinikai vizsgálatokban a magasabb GPT (ALAT)-szintű betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt és a kezelés folytatása mellett megszűnt. A forgalomba hozatalt követően is beszámoltak májelégtelenségről és kevésbé súlyos olyan májbetegségekről is, amelyek megelőzhetik a májelégtelenséget, mint pl. a hepatitis, beleértve az autoimmun hepatitist az adalimumabbal kezelt betegeknél.

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin-kezelés

Felnőttkori Crohn-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték Humira és

azatioprin/6-merkaptopurin kombinációs kezelés során, mint az önmagában adott Humira-kezelés esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észlelték dóziskorlátozó toxicitás jeleit. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/ttkg-os dózis többszöröse volt, amely az ajánlott dózis kb. 15-szörösét teszi ki.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, Tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α)-gátlók
ATC kód: L04AB04

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását azáltal, hogy megakadályozza a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF-receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja azokat a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC₅₀ értékei 0,1 – 0,2 nM).

Farmakodinámiás hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek Humira-val való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akutfázis-fehérjék (C-reaktív protein - CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumszintjeiben is csökkenés tapasztalható a Humira alkalmazása után. A Humira-val kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai paramétereiben is javulás tapasztalható.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és hidradenitis suppurativában is a CRP-szint gyors csökkenését figyelték meg a Humira-kezelést követően. Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a gyulladásos markereket expresszáló sejtek számának csökkenését figyelték meg a vastagbélben, beleértve a TNF α csökkent expresszióját is. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek

A Humira-t több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritisben folytatott klinikai vizsgálat során. A Humira hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott.

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind közepesen súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő 18 éves és idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel, és korábban a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (10 mg metotrexát intolerancia esetén) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és akiknél a metotrexát dózisa a vizsgálatot megelőzően stabilan heti 10-25 mg volt. A vizsgálat során 20, 40 illetve 80 mg Humira-t vagy placebót kaptak minden második héten, 24 héten át.

Az RA II vizsgálatban 544 beteget értékelték. A betegek mind közepesen súlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 évesek vagy annál idősebbek voltak és esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. 20, illetve 40 mg Humira-t kaptak subcutan injekció formájában minden második héten, placebóval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebót kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszert nem kaphattak.

Az RA III vizsgálatban 619 közepesen súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget értékelték, akik nem megfelelően reagáltak a 12,5 – 25 mg közötti metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg Humira-t kaptak hetente, 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg Humira-t kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Az első 52 hetes kezelést követően 457 beteget egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során kéthetente 40 mg Humira-t/ metotrexátot kaptak, legfeljebb 10 évig.

Az RA IV vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebbe a vizsgálatba 636 közepesen súlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő, 18 éves és 18 évesnél idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott anti-rheumás kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezelések metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg Humira vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az RA V vizsgálatban felnőtt, 799 közepesen súlyos-súlyos, aktív, korai (a betegség átlagos fennállási ideje kevesebb mint 9 hónap) rheumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexát-kombinációban adott 40 mg Humira, 40 mg Humira-monoterápia, illetve metotrexát-monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség okozta jelek és tünetek mérséklődnek-e, illetve rheumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken-e. Az első 104 hét befejezését követően 497 beteget vontak be egy nyílt kiterjesztésű vizsgálatba, amelyben 40 mg Humira-t alkalmaztak minden 2. héten, legfeljebb 10 évig.

Az RA I, II, és III vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg az RA IV vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akiknél a 24, illetve 26 hét leteltével kialakult az ACR 20 válasz. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. Az RA III és RA V vizsgálatban további elsődleges végpontot jelentett az 52. hétre a betegség progressziójának lassulása (röntgenfelvételek alapján). Az RA III vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása.

ACR-válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló Humira-kezelt betegek százalékos aránya állandó volt az RA I, II, és III vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása található a 7. táblázatban.

7. táblázat
ACR-válasz placebokontrollos vizsgálatokban
(Betegek százaléka)

Válasz	RA I vizsgálat ^{a**}		RA II vizsgálat ^{a**}		RA III Vizsgálat ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Humira ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Humira ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Humira ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 hónap	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 hónap	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 hónap	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a RA I vizsgálat 24. héten, RA II vizsgálat 26. héten, RA III vizsgálat 24. és 52. héten

^b 40 mg Humira minden második héten alkalmazva

^c MTX = metotrexát

^{**} p < 0,01, Humira versus placebo

NA: nincs adat

Az RA I-IV vizsgálatokban az ACR-választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ), CRP (mg/dl) érték) mindegyike egyedileg is javulást mutatott a 24. illetve 26. héten a placebocsoporthoz képest. Az RA III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott.

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves követési fázisában az ACR-választ adó betegek többségénél fennmaradt a válasz. A minden második héten Humira-val kezelt 207 beteg közül 114 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os Humira-kezelést 5 éven keresztül. Közülük 86 (75,4%) mutatott ACR 20 választ, 72 beteg (63,2%) ACR 50 választ és 41 beteg (36%) ACR 70 választ. A 207 beteg közül 81 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os Humira-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 64 beteg (79,0%) adott ACR 20 választ, 56 beteg (69,1%) ACR 50 választ és 43 beteg (53,1%) ACR 70 választ.

Az RA IV vizsgálatban, a Humira-val és a standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20 választ értek el mint a placebóval és a standard terápiával kezelték (p < 0,001).

Az RA I-IV vizsgálatban, a Humira-val kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20 és 50 választ értek el a placebocsoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a vizsgálat kezdete után.

Az RA V vizsgálatban, amelybe metotrexát-kezelésben korábban nem részesült korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, a Humira/metotrexát kombinációs kezelés gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR-választ adott, mint a metotrexát, vagy a Humira-monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 8. táblázat).

8. táblázat
ACR-válasz az RA V vizsgálatban (a betegek százalékéka)

Válasz	MTX (n = 257)	Humira (n = 274)	Humira/MTX (n = 268)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
ACR 20						
52. hét	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. hét	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. hét	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104. hét	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. hét	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. hét	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

^a a p-érték a metotrexát-monoterápia és a Humira/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

^b a p-érték a Humira-monoterápia és a Humira/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

^c a p-érték a Humira-monoterápia és a metotrexát-monoterápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR-válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. Az 542 betegből, akiket 2 hetente 40 mg Humira-ra randomizáltak, 170 betegnél folytatták a 40 mg Humira-kezelést minden 2. héten, 10 éven keresztül. Közülük 154 beteg (90,6%) adott ACR 20 választ, 127 beteg (74,7%) adott ACR 50 választ és 102 beteg (60,0%) adott ACR 70 választ.

Az 52. héten a Humira/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remisszióba került (DAS28 (CRP) < 2,6) összehasonlítva a metotrexát-monoterápiát kapó 20,6% és Humira-monoterápiában részesült 23,4% beteggel. A Humira/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát (p < 0,001) és Humira-monoterápia (p < 0,001) az alacsony betegségaktivitási szint elérése tekintetében, amennyiben korai közepesen súlyos - súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt (p = 0,447). Az eredetileg Humira-monoterápiára vagy Humira/methotrexát kombinációra randomizált 342 beteg közül, akik beléptek a nyílt kiterjesztés vizsgálatba, 171 beteg fejezte be a 10 éves Humira-kezelést. Közülük 109 beteg (63,7%) került remisszióba a 10 év alatt.

Radiológiai válasz

Az RA III vizsgálatban, amelyben a Humira-val kezelt betegek rheumatoid arthritisé átlagosan 11 éve állt fenn, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiailag értékelték és a változást módosított teljes Sharp-pontértékkel (Total Sharp Score, TSS) és összetevőivel, az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Humira-val/metotrexáttal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki a 6. és 12. hónapban, mint a csak metotrexáttal kezelt betegeknél (lásd 9. táblázat).

Az RA III vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 8 és 10 évig fenntartható a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg Humira-val kezelt 207 beteg közül 81-et értékelték radiológiailag a 8. évben. Közülük 48 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp-pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest. Az eredetileg minden második héten 40 mg Humira-val kezelt 207 beteg közül 79-et értékelték radiológiailag a 10. évben. Közülük 40 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp-pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy ennél alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest.

9. táblázat
Az RA III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően

	Placebo/ MTX ^a	Humira/MTX 40 mg kéthetente	Placebo/MTX- Humira/MTX (95%-os konfidencia intervallum) ^b	p-érték
Teljes Sharp- pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN ^d -pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^ametotrexát

^b95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és a Humira pontértékeinek változása közötti különbségre

^crank analízis alapján

^dÍzületi rés beszűkülése (JSN-Joint Space Narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is értékelték és módosított teljes Sharp-pontokban fejezték ki (lásd 10. táblázat).

10. táblázat
Átlagos radiológiai változások az 52. héten az RA V vizsgálatban

	MTX n = 257 (95%-os konfidencia intervallum)	Humira n = 274 (95%-os konfidencia intervallum)	Humira/MTX n = 268 (95%-os konfidencia intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp- pontérték	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pontérték	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN- pontérték	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a a p-érték a metotrexát-monoterápia és a Humira/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

^b a p-érték a Humira-monoterápia és a Humira/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

^c a p-érték a Humira-monoterápia és a metotrexát-monoterápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

Ötvenkét, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított teljes Sharp-pontérték változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) szignifikánsan magasabb volt a Humira/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (rendre 63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát-monoterápia eredményével (rendre 37,4% és 33,5%, $p < 0,001$) és Humira-monoterápiával (rendre 50,7%, $p < 0,002$ és 44,5%, $p < 0,001$).

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésének 10. évében a módosított teljes Sharp-pontérték átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát-monoterápiára, Humira-monoterápiára és Humira/metotrexát kombinációs terápiára randomizált betegeknél sorrendben 10,8; 9,2 és 3,9 volt. A radiológiai progressziót nem mutató betegeknél az arány sorrendben 31,3%, 23,7% és 36,7% volt.

Életminőség és fizikai aktivitás

Az Egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. A Humira, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva, és az RA III. vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36)) eredményei is alátámasztják a fentieket, a kéthetente alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékeltek (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónap) keresztül fennmaradt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az RA V vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatkozó javulás nagyobb volt ($p < 0,001$) a Humira/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát- és Humira-monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatot, a fizikai funkció javulása a kezelés 10 éve alatt fennmaradt.

Felnőttkori plakkos psoriasis

A Humira biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében ($\geq 10\%$ testfelület-érintettség és ≥ 12 , ill. ≥ 10 Psoriasis Area and Severity Index [PASI]), akik szisztémás vagy fototerápiás kezelésre vártak. A Psoriasis I és II vizsgálatokba beválogatott betegek 73%-a kapott már korábban szisztémás kezelést vagy fototerápiát. A Humira biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében is értékelték egy randomizált kettős vak vizsgálat során (Psoriasis III vizsgálat), akik egyidejűleg a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban is szenvedtek és szisztémás kezelésre vártak.

A Psoriasis I (REVEAL) vizsgálatban 1212 beteg állapotát értékelték három kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek placebót vagy 80 mg kezdő dózisú Humira-t kaptak, amelyet egy héttel a kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adaggal folytattak. Tizenhat hetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI-pontszám-javulást) mutató betegek egy „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg Humira-t kaptak. A 33. héten $\geq$ PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C” időszakban újrandomizálták, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg Humira-t vagy placebót kapjanak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték 18,9 volt, míg a kiindulási PGA-pontszám a „közepestől” (a vizsgálatban résztvevők 53%-a) a „súlyosig” (41%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

A Psoriasis II vizsgálatban (CHAMPION) a Humira hatásosságát és biztonságosságát a metotrexátéval és a placebóéval hasonlították össze 271 beteg részvételével. A betegek placebót, egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát-dózist kaptak, és azt követően az adagot legfeljebb a 12. hétig, 25 mg-os maximális dózissal emelték, vagy egy 80 mg-os Humira kezdő dózisban részesültek, amit 16 hétig kéthetente 40 mg-os adag követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). Nincs a Humira- és a metotrexát-kezelést 16 hétnél hosszabb idő után összehasonlító adat. A metotrexátot szedő és $\geq$ PASI 50 választ a 8. és/vagy a 12. héten elérő betegeknél nem növelték tovább a dózist. Minden

kezelési csoportot figyelembe véve az átlagos PASI-pontszám 19,7 volt, míg a kiindulási PGA-pontszám az „enyhétől” (< 1%) a „közepesen át” (48%) a „súlyosig” (46%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

Az összes II. és III. fázisú psoriasis vizsgálatban részt vevő beteg alkalmas volt egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba való beválogatásra, amelyben a Humira-t legalább további 108 héten át adták.

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 11. és 12. táblázat).

11. táblázat
Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat
Hatásossági eredmények a 16. héten

	Placebo N = 398 n (%)	Humira 40 mg minden második héten N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: tiszta/minimális	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a A PASI 75 választ elért betegek százalékos aránya középértékre korrigált arány formájában került kiszámításra		
^b p < 0,001, Humira vs. placebo		

12. táblázat
Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat
Hatásossági eredmények a 16. héten

	Placebo N = 53 n (%)	Metotrexát N = 110 n (%)	Humira 40 mg minden második héten N = 108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: tiszta/minimális	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 Humira vs. placebo			
^b p < 0,001 Humira vs. metotrexát			
^c p < 0,01 Humira vs. placebo			
^d p < 0,05 Humira vs. metotrexát			

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő terápiás válasz elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest < PASI 50 választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI-pontos növekedéssel) tapasztalták, a Humira-kezelést folytató betegeknél észlelt 5%-kal szemben (p < 0,001). Azok közül a betegek közül, akik a placebóra ismételt randomizálást követően elvesztették a megfelelő választ, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, a 12, illetve 24 hetes újbóli kezelést követően sorrendben 38% (25/66) és 55% (36/66) nyerte vissza a PASI 75 választ.

A 16. és a 33. héten összesen 233 PASI 75 reszponder részesült folyamatos Humira-kezelésben 52 héten át a Psoriasis I vizsgálatban, és folytatta a Humira alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 74,7%, illetve 59,0% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további

108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben non-reszpondernek tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dózis-eszkalációra került sor, a PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 69,6%, illetve 55,7% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil reszponder vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újrakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tünetei a relapsusig („közepesen súlyos” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) eltelő kb. 5 hónapos medián időtartam mellett újultak ki. A megvonásos időszakban ezek közül a betegek közül egynél sem alakult ki rebound hatás. Az összes olyan beteg 76,5%-ánál (218/285), akik újból elkezdték a kezelést, „tiszta” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapsusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknél, akiknek volt relapsusuk és 88,8% [95/107] olyanoknál, akiknek nem volt relapsusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újrakezdése során, mint abbahagyása előtt.

A placebohoz (I és II vizsgálat) és a metotrexáthoz (II vizsgálat) képest a kiindulási értéktől számítva a 16. héten a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI – Dermatology Life Quality Index) jelentős javulását igazolták. Az I. vizsgálatban az SF-36 fizikális és mentális összetevő összesített pontszámaként kifejezett javulás szintén jelentős volt a placebohoz képest.

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, amelyben a betegek dózisát a kéthetenkénti 40 mg-ról heti 40 mg-ra növelték az 50% alatti PASI-válasz miatt, 26,4% (92/349 beteg) és 37,8% (132/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálat (REACH) a Humira hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze placebóval 72 betegnél, akik közepesen súlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban és a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban szenvedtek. A betegek placebót vagy 80 mg Humira kezdő dózist kaptak, amelyet 40 mg Humira követett minden második héten (egy héttel a kezdő dózis után kezdve) 16 héten keresztül. A 16. héten a Humira-t kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tiszta” vagy „majdnem tiszta” PGA-pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebót kapó betegekhez képest (4,3%) [$P = 0,014$].

A Psoriasis IV vizsgálatban a Humira hatásosságát és biztonságosságát placebóval hasonlították össze 217 felnőtt, közepesen súlyos-súlyos köröm-psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően kéthetente 40 mg Humira-t kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebokezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű Humira-kezelés követett további 26 héten át. A köröm-psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm-psoriasis súlyossági indexet (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm-psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm-psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 13. táblázat). A Humira köröm-psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőrérzékenység mellett ($BSA \geq 10\%$ (a betegek 60%-a) és $BSA < 10\%$ és $\geq 5\%$ (a betegek 40%-a)) igazolták.

13. táblázat
Psoriasis IV vizsgálat hatásossági eredmények a 16., 26. és 52. héten

Végpont	16. hét Placebokontrollos		26. hét Placebokontrollos		52. hét Nyílt elrendezés
	Placebo N = 108	Humira 40 mg kéthetente N = 109	Placebo N = 108	Humira 40 mg kéthetente N = 109	Humira 40 mg kéthetente N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tiszta/minimális és ≥2 fokozatú javulás (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Teljes köröm NAPSI százalékos változása (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p<0,001, Humira vs. placebo					

A Humira-val kezelt betegeknél a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI) statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 26. héten a placebohoz képest.

Felnőttkori Crohn-betegség

A Humira biztonságosságát és hatásosságát több mint 1500, közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] ≥ 220 – ≤450) szenvedő betegnél értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálattal. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték; e szerek legalább egyikét a betegek 80%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat a CD I (CLASSIC I) és a CD II (GAIN) értékelte. A CD I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebokezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg Humira a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg Humira a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg Humira a 0. és 20 mg a 2. héten). A CD II vizsgálatban 325 beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg, illetve a 2. héten 80 mg Humira-val vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezelték. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CD III (CHARM) vizsgálat értékelte. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezelték nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg dózissal, hetente 40 mg dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI ≥70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegektől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 14. táblázat a CD I és a CD II vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

14. táblázat
Klinikai remisszió és válasz indukciója
(a betegek százaléká)

	CD I vizsgálat: Infliximab-naív betegek			CD II vizsgálat: Infliximabbal már kezelt betegek	
	Placebo N = 74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Humira 160/80 mg N = 159
4. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték a Humira *versus* placebokezelés során regisztrált részarányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

* p < 0,001

** p < 0,01

A 160/80 mg, illetve a 80/40 mg dózisú indukciós kezelések után a 8. héten hasonló remissziós rátát regisztráltak; a 160/80 mg dózissal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 15. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF-antagonista-expozíciótól.

Az 56. hétre a placebohoz képest az adalimumab esetén statisztikailag szignifikánsan csökkent a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek száma.

15. táblázat
A klinikai remisszió és válasz fenntartása
(betegek százaléká)

	Placebo	40 mg Humira minden második héten	40 mg Humira hetente
26. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 Humira-val *versus* placeboval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** p < 0,02 Humira-val *versus* placeboval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó Humira-kezelésben részesülők 43%-án, míg a placebokezelésben részesülők 30%-án jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. Ezek az

eredmények mellett szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók részaránya (lásd 4.2 pont).

A CD I vizsgálat 117/276 betegét, míg a CD II és III vizsgálat 272/777 betegét követték nyílt adalimumab-kezelés alatt legalább 3 éven keresztül. Sorrendben 88, illetve 189 betegnél maradt fent a klinikai remisszió. Sorrendben 102 és 233 betegnél maradt fent a klinikai válasz (CR-100).

Életminőség

A CD I és a CD II vizsgálatban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegség-specifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket véletlenszerűen a Humira 80/40 mg, illetve Humira 160/80 mg csoportba soroltak be, a placebocsoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CD III vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Felnőttkori Uveitis

A Humira biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknél (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárására kerültek), két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót vagy 80 mg Humira-t kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg Humira követett. Egy nem biológiai immunuszuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

Az UV I vizsgálatban 217, kortikoszteroid-kezelés (napi 10-60 mg prednizon *per os*) ellenére aktív uveitisben szenvedő beteget értékelték. Minden beteg két hétig napi 60 mg prednizont kapott a vizsgálat kezdetekor, melyet kötelező fokozatos dóziscsökkentés követett, ami a 15. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő olyan beteget értékelték, akik hosszú távú kortikoszteroid-kezelést (napi 10-35 mg prednizon *per os*) igényeltek a vizsgálat megkezdésekor betegségük egyensúlyban tartásához. A betegek később kötelező, fokozatos dóziscsökkentéssel estek át, ami a 19. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelensége definíció szerint egy többkomponensű kimenetel, mely az alábbi komponensekből tevődött össze: gyulladásos chorioretinalis és/vagy gyulladásos retinalis vasculáris léziók, előlő csarnoki sejtszint, üvegtesti homály mértéke és a legjobb korrigált látásélesség.

Az UV I és az UV II vizsgálatot befejező betegek alkalmasak voltak egy nem kontrollós, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatba való beválasztásra, melyet eredetileg 78 hetesre terveztek. A betegek a 78. héten túl is kaphatták a vizsgálati gyógyszert, egészen addig, amíg jogosulttá váltak a Humira-ellátásra.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták a Humira-val kezelt betegeknél, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 16. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta a Humira korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 1. ábra).

16. táblázat
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő az UV I és UV II vizsgálatban

Elemzés Kezelés	N	Eredmény- telenség N (%)	Eredménytelen- ségig eltelt idő mediánja (hónap)	Relatív hazárd ^a (HR)	HR ^a 95%-os CI	P-érték ^b
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 6. héten vagy azt követően az UV I vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 2. héten vagy azt követően az UV II vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NB ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

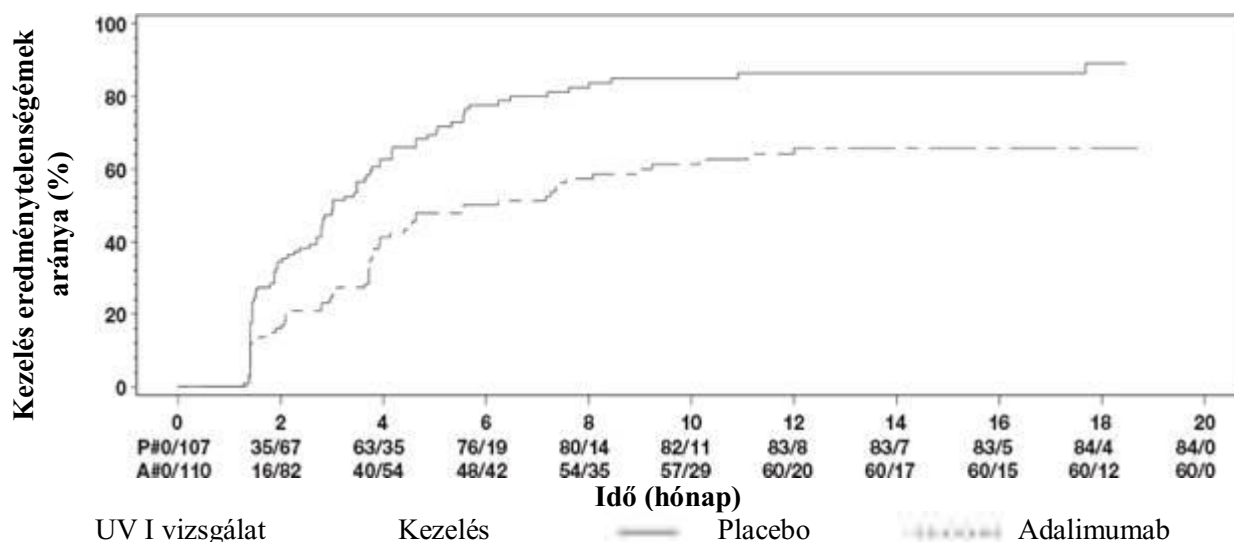
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) vagy a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzorálták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

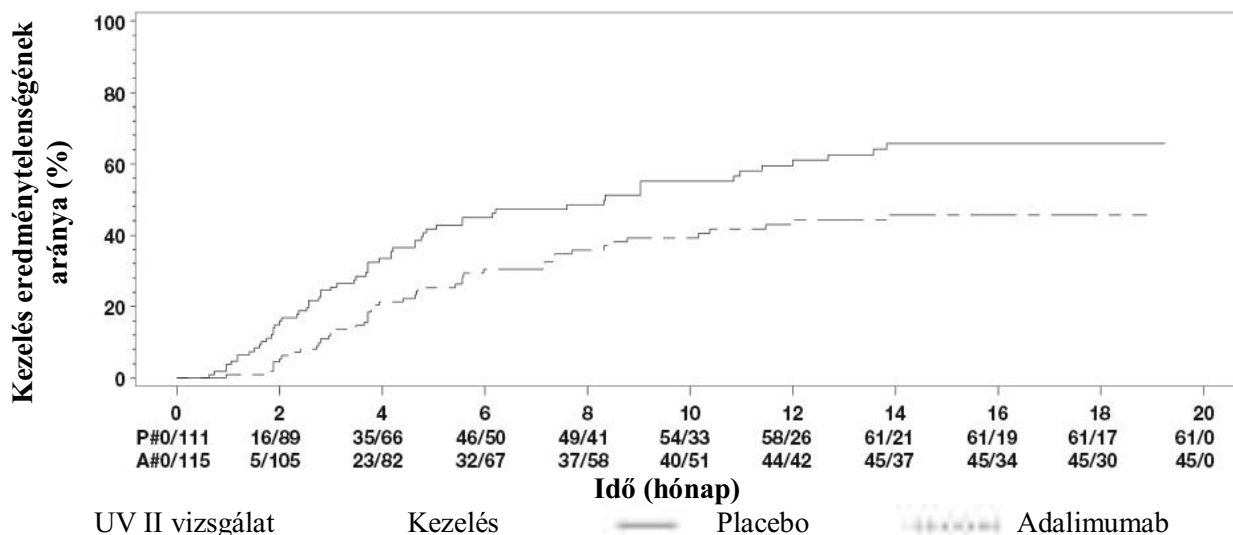
^a az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke (arányos hazárd regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve).

^b Lograng-próbából meghatározott 2-oldalas P-érték.

^c NB = nem becsülhető. A veszélyeztetett betegek kevesebb mint felénél történt esemény.

1. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat) bemutató Kaplan-Meier görbék





Megjegyzés: P# = Placebo (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma); A# = HUMIRA (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma).

Az UV I vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg az adalimumab javára a placebohoz képest a kezelés eredménytelenségének valamennyi komponensét tekintve. Az UV II vizsgálatban csak a látásélesség esetén figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget, de a többi komponens esetében is az adalimumab-kezelés számszerű előnye igazolódott.

Az UV I és UV II vizsgálat nem kontrolllos, hosszú távú kiterjesztésében résztvevő 424 beteg közül 60 bizonyult vizsgálatra alkalmatlannak (például adminisztratív eltérések miatt, vagy mert a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi alakultak ki náluk, szürkehályog-műtét vagy vitrektómia következtében), és került kizárára a hatásosság elsődleges elemzéséből. A 364 vizsgálatban maradó beteg közül 269 értékelésre alkalmas beteg (74%) érte el a 78 hetet a nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés során. A megfigyelt adatok elemzése alapján 216 beteg (80,3%) volt nyugalmi állapotban (aktív gyulladásos elváltozás nélkül, elülső csarnoki sejszint $\leq 0,5+$, üvegtesti homály mértéke $\leq 0,5+$), napi folyamatos $\leq 7,5$ mg szteroid dózis mellett, és 178 beteg (66,2%) szteroidkezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (kevesebb mint 5 értéket romlott) a szemek 88,6%-a esetében a 78. héten. A 78. hetet követően az adatok általában konzisztensek voltak ezekkel az eredményekkel, de a bevont betegek száma ez után az idő után csökkent. Összességében a vizsgálatot abbahagyó betegek 18%-a mellékhatások, 8%-a az adalimumab-kezelésre adott elégtelen válasz miatt hagyta abba a kezelést.

Életminőség

A betegek által jelentett, látásfunkcióval összefüggő kimenetelt mindkét vizsgálatban a NEI VFQ-25 (National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőíve) felhasználásával mérték fel. A Humira számszerű előnyt mutatott az alpontok többségében, és statisztikailag szignifikáns átlagos különbség mutatkozott a megszokott látás, szemfájdalom, közellátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban, és a megszokott látás és mentális egészség vonatkozásában az UV II vizsgálatban. A látással összefüggő hatások közül nem mutatott számszerű előnyt a Humira a színlátás vonatkozásában az UV I vizsgálatban és a színlátás, a perifériás látás és a közellátás vonatkozásában az UV II vizsgálatban.

Immunogenitás

Adalimumab-ellenes antitestek képződése az adalimumab clearance-ének növekedésével és a hatásosságának csökkenésével jár. Az adalimumab-ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások előfordulása között nincs nyilvánvaló összefüggés.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4-17 éves, adalimumabbal kezelt betegek körében 15,8%-nál (27/171) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket. Azoknál a betegeknél, akik nem kaptak egyidejűleg metotrexátot, az incidencia 25,6% (22/86) volt, szemben az 5,9%-kal (5/85), amikor az adalimumabot a metotrexát-kezelés mellett alkalmazták. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 - <4 év közötti vagy 4 éves és a feletti, 15 kg alatti betegek 7%-ánál (1/15) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket, és egy beteg részesült egyidejű metotrexát-kezelésben.

Enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő, adalimumabbal kezelt betegek 10,9%-ánál (5/46) azonosítottak adalimumab-ellenes antitesteket. Azoknál a betegeknél, akik nem kaptak egyidejűleg metotrexátot, az incidencia 13,6% (3/22) volt, szemben a 8,3%-kal (2/24), amikor az adalimumabot a metotrexát-kezelés mellett alkalmazták.

A reumatoid arthritis I, II és III vizsgálatban a betegeknél több időpontban vizsgálták az adalimumab-ellenes antitestek jelenlétét a 6 – 12 hónapos időszak folyamán. A pivotális vizsgálatokban adalimumab-ellenes antitesteket az adalimumabbal kezelt betegek 5,5%-ánál (58/1053) észleltek, szemben a placebo csoportban észlelt 0,5%-kal (2/370). Az egyidejűleg metotrexát-kezelésben nem részesült betegeknél az incidencia 12,4% volt, szemben a 0,6%-os incidenciával azoknál, akiknél az adalimumabot a metotrexát-kezeléssel kombinációban alkalmazták.

Gyermekekori psoriasisban szenvedő 0,8 mg/ttkg adalimumab-monoterápiával kezelt betegek 13%-ánál (5/38 betegnél) azonosítottak adalimumab-ellenes antitesteket.

Psoriasisos felnőtt betegek körében 77/920 adalimumab-monoterápiával kezelt beteg esetében (8,4%) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket.

Azoknál a hosszú időn át adalimumab-monoterápiát kapó, plakkos psoriasisos felnőtt betegeknél, akik részt vettek a kezelés abbahagyását, majd újrakezdését értékelő vizsgálatban, az újrakezdést követően az adalimumab-ellenes antitestek aránya (482 beteg közül 11; 2,3%) hasonló volt a kezelés abbahagyása előtti arányhoz (590 beteg közül 11; 1,9%).

Közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél az anti-adalimumab antitest kialakulásának aránya adalimumabot kapó betegeknél 3,3% volt.

A 269, Crohn-betegségben szenvedő beteg közül 7 betegnél (2,6%) azonosítottak anti-adalimumab antitesteket.

A nem fertőzőes eredetű uveitisben szenvedő, adalimumabbal kezelt felnőtt betegek 4,8%-ánál (12/249) azonosítottak adalimumab-ellenes antitesteket.

Az immunogenitási vizsgálatok termékspecifikusak, így az antiteststráták összehasonlítása más termékekével nem helyes.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

A Humira biztonságosságát és hatásosságát két vizsgálatban (pJIA I és II) értékelték aktív polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekeknél, akiknél a JIA kezdeti formája eltért (leggyakrabban reumatoid faktor pozitív vagy negatív polyarthritis és extendált oligoarthritis fordult elő).

pJIA I

A Humira biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban értékelték 171 (4 – 17 éves) polyarticularis JIA-ban szenvedő gyermeknél. A

nyílt elrendezésű bevezető fázisban (open-label lead in phase, OL LI) a betegeket két csoportba sorolták: MTX (metotrexát)-kezelést kapó, illetve MTX-tal nem kezelt csoportba különítették el. A nem-MTX csoportba azok a betegek tartoztak, akik korábban még nem részesültek MTX-kezelésben (naive), vagy a vizsgálati gyógyszer alkalmazása előtt legalább két héttel abbahagyták a MTX-kezelésüket. A betegeknél továbbra is stabil dózisokban alkalmaztak nem szteroid gyulladásgátlókat (NSAID) és/vagy prednizont ($\leq 0,2$ mg/ttkg/nap vagy maximum 10 mg/nap) kaptak. Az OL LI szakaszban minden beteg 24 mg/m^2 , legfeljebb 40 mg Humira-t kapott kéthetente, 16 héten keresztül. A betegek életkor szerinti megoszlását és az OL LI szakaszban kapott legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózist a 17. táblázat mutatja.

17. táblázat

A betegek megoszlása az életkor szerint és az OL LI szakaszban kapott adalimumab-dózis

Korcsoport	A betegek száma a kiindulási időpontban n (%)	A legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózis
4 – 7 év	31 (18,1)	10, 20, ill. 25 mg
8 – 12 év	71 (41,5)	20, 25, ill. 40 mg
13 – 17 év	69 (40,4)	25, 40, ill. 40 mg

Azok a betegek, akik 16. héten Pediátriai ACR 30 választ mutattak, alkalmasak voltak arra, hogy véletlenszerűen besorolják őket a kettős vak (DB) fázisba, melyben minden második héten 24 mg/m^2 , de legfeljebb 40 mg Humira-t vagy placebót kaptak további 32 héten át, vagy a betegség fellángolásáig. A betegség fellángolásának kritériumait a következőképpen határozták meg: a 6 Pediátriai ACR-alapkritérium közül 3 vagy több esetében legalább 30%-os romlás a kiindulási állapothoz képest, legalább 2 vagy több aktív ízület megléte, és a 6 kritérium közül legfeljebb 1-ben észlelhető 30%-nál nagyobb mértékű javulás. A 32. hét után vagy a betegség fellángolása esetén a betegek alkalmasak voltak arra, hogy beválasszák őket a nyílt kiterjesztéses fázisba.

18. táblázat

Pediátriai ACR 30 válasz a JIA-vizsgálatban

Betegcsoport	MTX-tal kezelt		MTX-tal nem kezelt	
Szakasz				
OL-LI, 16 hét				
Ped ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatásossági végpontok				
Kettős vak, 32 hét	Humira/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	Placebo (N = 28)
A betegség fellángolása a 32 hét végén ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
A betegség fellángolásáig eltelt medián időtartam	>32 hét	20 hét	>32 hét	14 hét

^a A 48. heti Pediátriai ACR 30/50/70 válaszok szignifikánsan magasabbak, mint a placebóval kezelt betegeknél kapott értékek

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Azok közül, akiknél terápiás válasz alakult ki a 16. héten ($n = 144$), a Pediátriai ACR 30/50/70/90 válaszok a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár 6 éven át fennmaradtak azoknál, akik Humira-t kaptak

a vizsgálat teljes ideje alatt. Összesen 19 beteget kezeltek 6 évig vagy ennél hosszabb ideig, közülük 11-en tartoztak a 4 – 12 évesek, míg 8-an a 13 – 17 évesek kiindulási korcsoportjába.

A Humira és MTX kombinációjával kezelteknél az összesített terápiás válaszok általában jobbak voltak és kevesebb betegnél alakultak ki antitestek, mint azoknál, akik a Humira-t önmagában kapták. Ezeket az eredményeket figyelembe véve a Humira alkalmazása MTX-kombinációban, illetve monoterápiaként olyan betegeknek ajánlott, akiknél az MTX alkalmazása nem megfelelő (lásd 4.2 pont).

pJIA II

A Humira biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték, amelyet 32 olyan gyermek bevonásával végeztek (életkoruk 2 - <4 év vagy 4 év és a feletti, testtömegük <15 kg volt), akik közepesen súlyos vagy súlyos, aktív pJIA-ban szenvedtek. A betegek 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 20 mg egyszeri adag Humira-t kaptak sc. injekció formájában legalább 24 hétig. A vizsgálat alatt a legtöbb betegnél alkalmaztak kísérő MTX-ot, néhány betegnél pedig kortikoszteroidok vagy nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) alkalmazásáról számoltak be.

A Pediátriai ACR 30 válasz a 12. héten 93,5% volt, a 24. héten pedig 90,0% volt a megfigyelt adatok elemzése alapján. A Pediátriai ACR 50/70/90 választ elérő betegek aránya a 12. héten 90,3%/61,3%/38,7%, a 24. héten 83,3%/73,3%/36,7% volt. Azok közül, akiknél terápiás válasz (Pediátriai ACR 30) alakult ki a 24. héten (n = 27 a 30 betegből), a Pediátriai ACR 30 válasz a nyílt kiterjesztés szakaszban akár 60 hétig fennmaradt azoknál, akik Humira-t kaptak ebben az időszakban. Összesen 20 beteget kezeltek 60 hétig vagy ennél hosszabb ideig.

Enthesitis-asszociált arthritis

A Humira biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, amelyet 46 olyan beteg bevonásával végeztek (életkoruk 6-17 év), akik közepesen súlyos enthesitis-asszociált arthritisben szenvedtek. A betegek vagy 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 40 mg Humira-t vagy placebót kaptak 12 hétig. A kettős vak szakaszt egy nyílt szakasz követte, ami alatt a betegek 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 40 mg subcutan Humira-t kaptak további 192 hétig. Az elsődleges végpont a kiindulási értékek és a 12. heti értékek közötti százalékos változás volt az aktív arthritises ízületek számában (ahol a duzzanatot nem az ízületi deformitás okozza vagy olyan ízület, amelynek mozgása korlátozott és fájdalmas és/vagy duzzadt). Az elsődleges végpont teljesült, a Humira-csoportban az átlagos százalékos változás (csökkenés) -62,6% (medián százalékos változás -88,9%) volt, a placebocsoportban pedig -11,6% (medián százalékos változás -50,0%) volt. Az aktív arthritises ízületek számának javulása a Humira-csoportban a 31 betegből a vizsgálatban maradó 26-nál (84%) megmaradt a nyílt szakaszban a 156. hétig. Bár statisztikailag nem szignifikáns, de a betegek többsége klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok tekintetében is, pl. az enthesitis által érintett részek számában, az érzékeny ízületek számában, a duzzadt ízületek számában, a pediátriai ACR 50 válaszban és a pediátriai ACR 70 válaszban.

Gyermekekori plakkos psoriasis

A Humira hatásosságát egy randomizált, kettős vak, kontrolllos vizsgálatban értékelték, amelyet 114 olyan, 4 évnél idősebb, súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermek (az orvos által végzett globális értékelés [Physician's Global Assessment, PGA] szerint ≥ 4 , vagy $> 20\%$ -os testfelületi érintettség, vagy $> 10\%$ -os testfelületi érintettség nagyon vastag elváltozásokkal, vagy psoriasisos terület és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 20 , vagy PASI ≥ 10 klinikailag jelentős arc-, genitális vagy kézfej/lábfej-érintettséggel) bevonásával végeztek, akiknél a helyi kezelés és fényterápia vagy a fototerápia hatástalan volt.

A betegek 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg), 40 mg/ttkg (legfeljebb 20 mg) Humira-t kaptak kéthetente vagy 0,1-0,4 mg/ttkg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente. Tizenhat hetes kezelés után több,

0,8 mg/ttkg Humira-ra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági választ (pl. PASI 75), mint a kéthetente 0,4 mg/ttkg Humira-val vagy metotrexáttal kezelt betegek.

**19. táblázat: Gyermekkori plakkos psoriasis
Hatásossági eredmények a 16. héten**

	MTX ^a N = 37	Humira 0,8 mg/ttkg kéthetente N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: tiszta/minimális ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = metotrexát ^b P = 0,027, Humira 0,8 mg/ttkg vs. MTX ^c P = 0,083, Humira 0,8 mg/ttkg vs. MTX		

Azoknál a betegeknél, akik elérték a PASI 75 és a PGA szerinti tiszta vagy minimális értéket, felfüggesztették a kezelést legfeljebb 36 hétre, és az állapotuk romlását monitorozták (pl. a PGA-érték rosszabbodását legalább 2 értékkel). Majd további 16 héten át a betegeket kéthetente 0,8 mg/ttkg adalimumabbal kezelték, és az ez alatt megfigyelt válaszerőek hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős vak vizsgálathoz: 78,9%-nál alakult ki PASI 75 válasz (19 betegből 15) és 52,6%-nál alakult ki PGA szerinti tiszta vagy minimális (19 betegből 10) válasz.

A vizsgálat nyílt szakaszában, a PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális érték legfeljebb további 52 hétig fennmaradt új biztonsági esemény nélkül.

Gyermekkori Crohn-betegség

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták az indukciós és fenntartó Humira-kezelés hatásosságát és biztonságosságát testtömegre illesztett dózisokkal (< 40 kg vagy ≥ 40 kg) 192, 6-17 éves korú (bezárólag), közepesen súlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekeknél, amely a definíció szerint PCDAI (Gyermekkori Crohn-betegség Aktivitási Index)-pontszám > 30 esetén állt fenn. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek nem reagáltak a CD hagyományos kezelésére (beleértve egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulátort). Az infliximab hatásának megszűnése vagy az arra kialakuló intolerancia a kórtörténetben megengedett volt.

Minden beteg nyílt indukciós kezelést kapott a kiindulási testtömegnek megfelelő dózisban: a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg a legalább 40 kg testtömegű betegeknél, valamint 80 és 40 mg a 40 kg alatti testtömegű betegeknél.

A 4. héten a betegeket az aktuális testtömegük alapján Alacsony dózisú vagy Standard dózisú fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (20. táblázat).

20. táblázat Fenntartó kezelési séma		
A beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg kéthetente	20 mg kéthetente
≥ 40 kg	20 mg kéthetente	40 mg kéthetente

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. hétre elért remisszió volt, amely a definíció szerint a PCDAI-pontszám ≤ 10.

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI-pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 21. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 22. táblázat tartalmazza.

21. táblázat Gyermekekori CD Vizsgálat PCDAI Klinikai remisszió és válasz			
	Standard dózis 40/20 mg kéthetente N = 93	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente N = 95	p-érték*
26. hét			
Klinikai remisszió	38,7%	28,4%	0,075
Klinikai válasz	59,1%	48,4%	0,073
52. hét			
Klinikai remisszió	33,3%	23,2%	0,100
Klinikai válasz	41,9%	28,4%	0,038
* p-érték a Standard dózis versus az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.			

22. táblázat Gyermekekori CD Vizsgálat Kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula-remisszió			
	Standard dózis 40/20 mg kéthetente N = 33	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente N = 38	p-érték¹
Kortikoszteroidok felfüggesztése			
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
Immunmodulátorok felfüggesztése²			
52. hét	30,0%	29,8%	0,983
Fistula-remisszió³			
26. hét	46,7%	38,1%	0,608
52. hét	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-érték Standard dózis versus az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.

² Az immunszuppresszív kezelést csak a 26. héten vagy azt követően lehetett felfüggeszteni a vizsgáló orvos megítélése alapján, ha a beteg teljesítette a klinikai válasz kritériumait.

³ Meghatározás szerint valamennyi, a vizsgálat megkezdésekor váladékozó fistula záródása legalább 2 egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával.

Mindkét kezelési csoportban a testtömegindex és a növekedési sebesség kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns emelkedését (javulását) észlelték a 26. és az 52. héten.

Mindkét kezelési csoportban az életminőségi paraméterek (köztük az IMPACT III-t) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is megfigyelték.

A gyermekekori CD vizsgálatból 100 beteg (n = 100) egy további, nyílt elrendezésű, hosszú távú vizsgálatban vett részt. Az 5 évig tartó adalimumab-kezelés után, a vizsgálatban továbbra is részt vevő 50 beteg 74,0%-ánál (37/50) fennmaradt a klinikai remisszió, és 92%-uk (46/50) adott PCDAI szerinti klinikai választ.

Gyermekekori uveitis

A Humira biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 – <18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollós vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót,

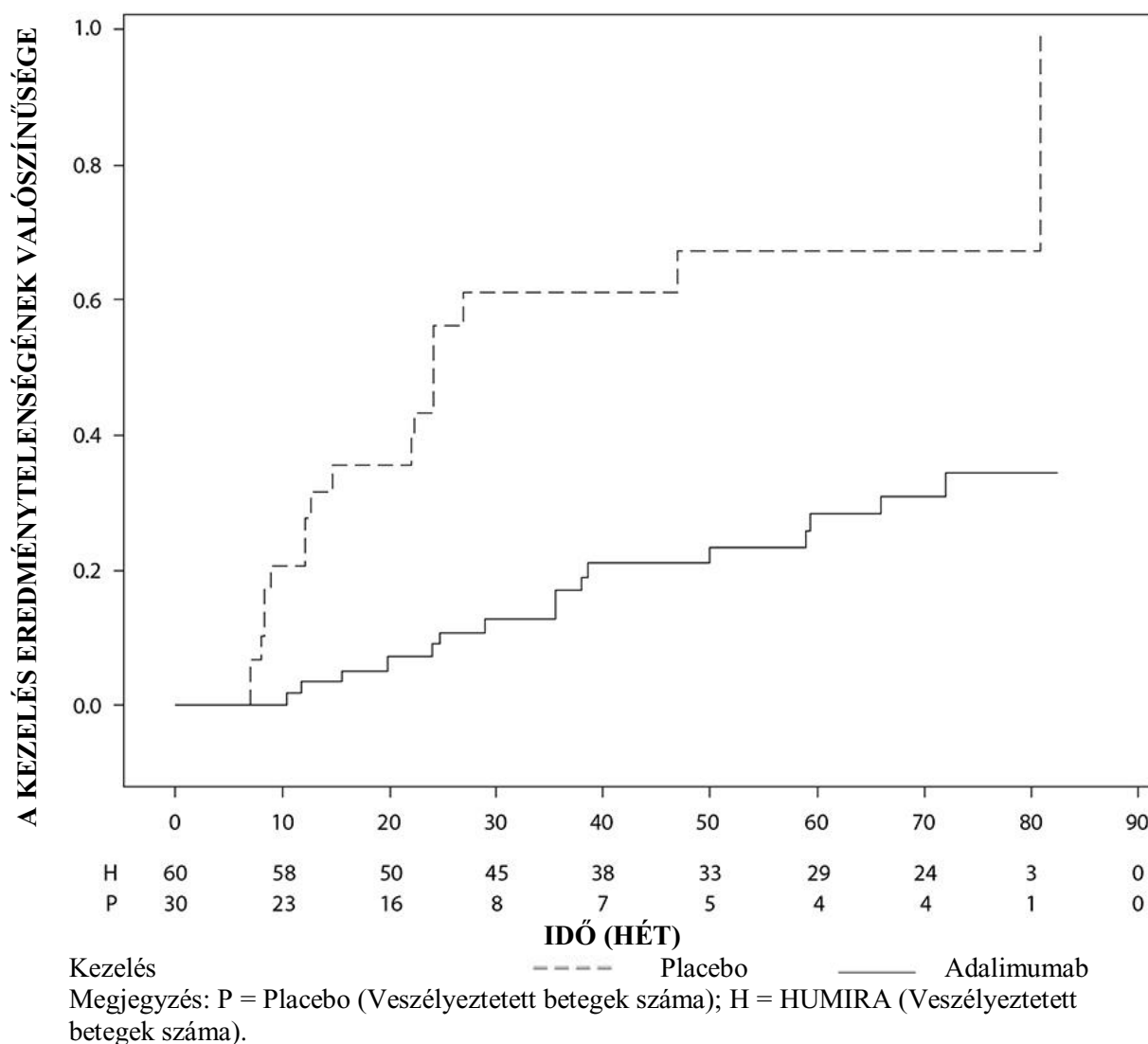
vagy 20 mg adalimumabot (30 kg testtömeg alatt), illetve 40 mg adalimumabot (legalább 30 kg-os testtömeg esetén) kaptak minden második héten a kezelés kezdetén alkalmazott metotrexát dózissal kombinálva.

Az elsődleges végpont a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelenségének kritériumai a szemgyulladás romlása, vagy tartós nem javulása, részleges javulás tartós szemészeti társbetegségek kialakulása mellett, vagy a szemészeti társbetegségek romlása, nem engedélyezett egyidejű gyógyszeralkalmazás, vagy a kezelés hosszabb ideig tartó felfüggesztése voltak.

Klinikai válasz

Az adalimumab szignifikánsan késleltette a kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a placebohoz képest (lásd 2. ábra, $p < 0,0001$, lograng-próba). A kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam 24,1 hét volt placebóval kezelt betegek esetén, míg az adalimumabbal kezelt betegek esetén a kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam nem volt becsülhető, mivel kevesebb mint a betegek felénél tapasztaltak kezelési eredménytelenséget. Az adalimumab szignifikánsan, 75%-kal csökkentette a kezelési eredménytelenség kockázatát a placebohoz képest, ahogy ezt a relatív hazard értékek mutatja ($HR = 0,25$ [95%-os CI: 0,12; 0,49]).

2. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt bemutató Kaplan-Meier görbék gyermekkori uveitis vizsgálatban



5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

A kéthetente 24 mg/m² (legfeljebb 40 mg) dózis subcutan alkalmazását követően a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises (JIA) betegeknek, akiknek életkora 4 – 17 év volt, az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20.-tól a 48. hétig mért értékek) szérumszintje 5,6 ± 5,6 mikrogramm/ml (102% CV) volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexát nélkül alkalmazták, míg 10,9 ± 5,2 mikrogramm/ml (47,7% CV) a kiegészítő metotrexát-kezelés esetén.

Azoknál a polyarticularis JIA-ban szenvedő betegeknek, akiknek életkora 2 - <4 vagy 4 év és a feletti, testtömege <15 kg volt és 24 mg/m² dózisú adalimumabot kaptak, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció 6,0 ± 6,1 mikrogramm/ml (101% CV) volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexát nélkül alkalmazták és 7,9 ± 5,6 mikrogramm/ml (71,2% CV) volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a 6-17 éves, enthesitis-asszociált arthritisen szenvedő betegeknek, akik 24 mg/m² (maximum 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció (a 24. héten mérve) 8,8 ± 6,6 mikrogramm/ml volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexát nélkül alkalmazták és 11,8 ± 4,3 mikrogramm/ml volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknek, akik 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, az átlagos (± SD), dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimális adalimumab-koncentráció körülbelül 7,4 ± 5,8 mikrogramm/ml (79% CV) volt.

Közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban Standard dózisú (40/20 mg minden második héten) vagy Alacsony dózisú (20/10 mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag (±SD) maradék szérumszintje 15,7±6,6 mikrogramm/ml volt a 40 kg-os, vagy annál nagyobb testtömegű betegeknek (160/80 mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek (80/40 mg) ez az érték 10,6±6,1 mikrogramm/ml volt.

Azoknál a betegeknek, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos (±SD) maradék szérumszintje 9,5±5,6 mikrogramm/ml, míg az Alacsony dózissal kezelt csoportjában 3,5±2,2 mikrogramm/ml volt. Az átlagos maradék koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknek, akik kéthetenkénti adalimumab-kezelést kaptak az 52. hétig. Azoknál a betegeknek, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerire emelték, az átlagos (±SD) szérumszintje 15,3±11,4 mikrogramm/ml (40/20 mg hetente), illetve 6,7±3,5 mikrogramm/ml (20/10 mg hetente) volt.

Az adalimumab expozícióját gyermekeknek populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthesitis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. Nem állnak rendelkezésre klinikai expozíciós adatok a telítő dózis 6 évnél fiatalabb gyermekeknek történő alkalmazásáról. A várható expozíció alapján metotrexát hiányában a telítő dózis a szisztémás expozíció kezdeti növekedéséhez vezethet.

Dózis-hatás összefüggés gyermekeknek és serdülőknél

JIA-ban (pJIA és ERA) szenvedő betegeknek végzett klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a dózis-hatás összefüggést a plazmakoncentrációk és a Pediátriai ACR 50 válasz között. Az adalimumab látszólagos plazmakoncentrációja, ami a Pediátriai ACR 50 válasz maximális

valószínűsége felének eléréséhez szükséges (EC₅₀), 3 mikrogramm/ml (95%-os CI: 1-6 mikrogramm/ml) volt.

Az adalimumab koncentrációja és hatásossága közötti dózis-hatás összefüggést a súlyos, krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél a PASI 75 és a PGA szerinti tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg. A PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális érték emelkedett a növekvő adalimumab-koncentrációkkal, mindkettő hasonló látszólagos EC₅₀ értékkel, ami hozzávetőlegesen 4,5 mikrogramm/ml (95%-os CI: 0,4-47,6 illetve 1,9-10,5) volt.

Felnőttek

40 mg adag egyszeri subcutan beadását követően az adalimumab felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúcskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. Az adalimumab átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/ttkg-tól 10 mg/ttkg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumban a koncentráció az adaggal részarányos volt. 0,5 mg/ttkg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5-6 liter között változott, és az átlagos terminális felezési idő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumban a koncentráció 31-96%-a volt.

Felnőtt rheumatoid arthritises (RA), metotrexáttal nem kezelt betegeknek minden második héten subcutan beadott 40 mg adalimumab után az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció megközelítőleg 5 mikrogramm/ml volt, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 mikrogramm/ml volt. Az adalimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimális szérumban a koncentrációja csaknem részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

Psoriasisos felnőtt betegek esetében a legalacsonyabb egyensúlyi plazmakoncentráció átlagértéke 5 mikrogramm/ml volt a kéthetente 40 mg adalimumabbal végzett monoterápiás kezelés esetén.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknek a Humira 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten hozzávetőlegesen 5,5 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg Humira-t adva az adalimumab minimális szérumszintje kb. 12 mikrogramm/ml-ot ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 mikrogramm/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknek, akik minden második héten 40 mg Humira-t kaptak fenntartó adagként.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknek a 80 mg-os telítő adag a 0. héten, melyet minden második héten beadott 40 mg követ az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen 8-10 mikrogramm/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámás modellezés és szimuláció hasonló adalimumab-expozíciót és hatásosságot prognosztizált azoknál a betegeknek, akiket minden második héten 80 mg-mal kezeltek, és azoknál, akiket hetente 40 mg-mal kezeltek (ideértve a rheumatoid arthritist, hidradenitis suppurativában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkorú HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben szenvedő gyermekeket is).

Elimináció

Több mint 1300 RA beteg végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab-clearance. A testsúlykülönbség korrekciója után úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearance-ére. A szérumban mérhető, adalimumab-ellenes antitestekhez (AAA) nem kötődő szabad

adalimumab koncentrációja alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető volt az AAA szintje.

Máj- vagy vesekárosodás

A Humira-t nem vizsgálták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint genotoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Majmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0 mg/ttkg, 30 mg/ttkg illetve 100 mg/ttkg dózisú adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9-17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard termékenységi vagy postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitestmodell hiányában, mivel az adalimumab a rágszáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágszálóban neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit,
Poliszorbát 80,
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő vagy az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában a Humira előretöltött fecskendő legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. A fecskendőt fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 14 napos időtartam alatt nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Humira 20 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) brómbutil gumitömítéses dugattyúval és tűvédővel ellátott tűvel (termoplasztikus elasztomer).

Csomagolási egységek:

- 2 előretöltött fecskendő (0,2 ml steril oldat) egy-egy alkoholos törlőkendővel, buborékcsomagolásban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/256/022

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2003. szeptember 8.

Forgalomba hozatali engedély legutolsó megújításának dátuma: 2008. szeptember 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
40 mg adalimumab 0,4 ml-es, egyadagos, előretöltött fecskendőben.

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
40 mg adalimumab 0,4 ml-es, egyadagos, előretöltött injekciós tollban.

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög petefészek sejtekben állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 0,4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 40 mg-os adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Humira metotrexáttal együtt adagolva javallott:

- közepesen súlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek, beleértve a metotrexátot, nem hatásosak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal.

A Humira metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem megfelelő, monoterápiaként is alkalmazható.

A Humira csökkenti a röntgen felvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra.

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis

A Humira metotrexáttal kombinálva a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis kezelésére javallott 2 éves kortól olyan betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően egy vagy több, betegséget befolyásoló

reumaellenes szerre (disease-modifying antirheumatic drug, DMARDS). A Humira egyedül is adható metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a további metotrexát-kezelés nem megfelelő (a monoterápiában mutatott hatásossággal kapcsolatban lásd az 5.1 pontot). A Humira-t 2 évesnél fiatalabb betegek esetén nem vizsgálták.

Enthesitis-asszociált arthritis

A Humira az aktív, enthesitis-asszociált arthritis kezelésére javallott 6 éves kortól olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy azt nem tolerálták (lásd 5.1 pont).

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

A Humira felnőttkori súlyos aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére javallott, ha a beteg nem reagál megfelelően a hagyományos kezelésre.

Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis

A Humira-kezelés indikált az olyan, felnőttkori súlyos axiális spondyloarthritisben szenvedő betegeknél, akiknél az SPA-nak megfelelő röntgeneltérés nem mutatható ki, de a gyulladás objektív jelei emelkedett CRP-vel és/vagy MR vizsgálattal igazolhatók, és akik nem reagáltak megfelelően a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerekre (NSAID) vagy nem tolerálták azokat.

Arthritis psoriatica

A Humira javasolt felnőttkori aktív és progrediáló arthritis psoriatica kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs) használata nem járt terápiás sikerrel. A Humira röntgenfelvételekkel igazoltan csökkenti a perifériás ízületi károsodások progressziós rátáját a betegség sokizületi szimmetrikus altípusában szenvedő betegek körében (lásd 5.1 pont), valamint javítja a fizikális funkciót.

Psoriasis

A Humira olyan felnőtt betegek közepesen súlyos, illetve súlyos krónikus, plakkos psoriasisának kezelésére javallott, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.

Gyermekekori plakkos psoriasis

A Humira súlyos, krónikus plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan 4 év feletti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak vagy alkalmatlannak bizonyultak a helyi kezelésre és fényterápiákra.

Hidradenitis suppurativa (HS)

A Humira aktív közepesen súlyos, illetve súlyos hidradenitis suppurativa (acne inversa) kezelésére javallott olyan felnőtteknél és serdülőknél 12 éves kortól, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos, szisztémás HS kezelésre (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Crohn-betegség

A Humira közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akik nem reagáltak a kortikoszteroiddal és/vagy immunszuppresszív szerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem tolerálják ezeket a szereket vagy akiknél e szerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Humira közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknél (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésekre, beleértve a primer étrendi kezelést, és egy kortikoszteroidot, és/vagy egy immunmodulánst vagy akik nem tolerálták ezeket a szereket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Colitis ulcerosa

A Humira felnőttkori, közepesen súlyos-súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan betegeknek, akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azathioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása.

Gyermekek- és serdülőkori colitis ulcerosa

A Humira közepesen súlyos – súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan gyermekeknél és serdülőknél (6 éves kortól), akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azathioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása.

Uveitis

A Humira a nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitis kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroid-kezelésre, illetve olyan betegeknek, akiknél kortikoszteroid-mentes kezelés szükséges, vagy akiknél a kortikoszteroid-kezelés nem alkalmazható.

Gyermekekori uveitis

A Humira a krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évnél idősebb gyermekeknél, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Humira-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas a Humira indikációs listájában szereplő betegségek diagnosztikájában és kezelésében. Javasolt, hogy a személyek a Humira-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). A Humira-val kezelt betegek egy Betegemlékeztető Kártyát kapnak.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Humira-t, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Humira-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett egyidejű terápiákat.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

A Humira javasolt dózisa rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt a Humira-val való kezelés ideje alatt.

Glükokortikoidok, szalicilátok, nem szteroid gyulladásgátlók, illetve analgetikumok adása is folytatható a Humira-kezelés ideje alatt. A metotrexáton kívüli más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel való együttes szedést illetően lásd a 4.4 és az 5.1 pontokat.

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik a minden második héten alkalmazott 40 mg Humira-kezelés mellett, jó eredmény érhető el a dózis heti 40 mg-ra vagy kéthetenként 80 mg-ra való emelésével.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül elérhető. Olyan betegeknek, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, megfontolandó a terápia folytatása.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Az adagolás megszakítása

Szükség lehet az adagolás megszakítására, például műtét előtt vagy ha egy súlyos fertőzés alakul ki.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a Humira alkalmazásának 70 napra vagy hosszabb időre történt abbahagyását követő újratekintése ugyanolyan mértékű klinikai választ és hasonló biztonságossági profilt eredményezett, mint az adagolás megszakítása előtt.

Spondylitis ankylopoetica, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis és arthritis psoriatica

A Humira ajánlott adagja spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknek 40 mg adalimumab kéthetente egy alkalommal subcutan injekcióban.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül elérhető. Olyan betegeknek, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, megfontolandó a terápia folytatása.

Psoriasis

A Humira ajánlott adagja felnőtt betegek részére kezdő dózisként 80 mg subcutan alkalmazva, amelyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten subcutan beadott 40 mg-os dózisok követnek.

A 16 hétnél hosszabb ideig tartó kezeléseket gondosan újra kell mérlegelni olyan betegek esetében, akik ezen időszak alatt nem reagáltak a terápiára.

A 16. hét után azoknál a betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a kéthetente adott 40 mg Humira-kezelésre, előnyös lehet az adag növelése heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra. Alaposan mérlegelni kell a Humira heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolásának előnyeit és kockázatait az olyan betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak az adag növelése után (lásd 5.1 pont). Ha a heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolással elérték a megfelelő választ, a dózis ezután kéthetente 40 mg-ra csökkenthető.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Hidradenitis suppurativa

A Humira javasolt adagja hidradenitis suppurativában (HS) szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg az 1. napon (négy darab 40 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os

injekcióban két egymást követő napon beadva), melyet 2 héttel később 80 mg követ a 15. napon (két darab 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon). Két héttel később (a 29. napon) heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg (két darab 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon) dózissal folytatva. Antibiotikum adása folytatható a Humira kezelés alatt, ha szükséges. Javasolt, hogy a betegek naponta helyi fertőtlenítő lemosót használjanak a HS léziókon a Humira kezelés ideje alatt.

A kezelésre 12 hét alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Amennyiben a kezelés megszakad, heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg Humira adása újratekinthető (lásd 5.1 pont).

A hosszú távú kezelés előnyeit és kockázatát időszakosan mérlegelni kell (lásd 5.1 pont).

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Crohn-betegség

A Humira javasolt adagolása közepesen súlyos – súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg (négy 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon), majd a 2. héten 80 mg (két 40 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon) dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták a Humira alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta jelek és tünetek, újratekinthető a Humira adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újratekinthetőségével, ha az előző dózis beadása után 8 hétnél hosszabb idő telt el.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai irányelvekkel összhangban fokozatosan csökkenteni lehet.

Azoknál a betegeknél, akiknél csökken a minden második héten alkalmazott 40 mg Humira mellett a terápiás hatás, előnyös lehet a Humira adagolási gyakoriságát heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés 4. hetéig nem jelentkezik terápiás hatás, előnyös lehet a fenntartó kezelést folytatása a 12. hétig. A kezelésre ennyi idő alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Colitis ulcerosa

A Humira javasolt adagolása közepesen súlyos-súlyos colitis ulcerosában szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekcióban egyetlen napon vagy napi két 40 mg-os injekcióban két egymást követő napon), majd 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekcióban egyetlen napon). Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai irányelvekkel összhangban fokozatosan csökkenteni lehet.

Azoknál a betegeknél, akiknél csökken a minden második héten alkalmazott 40 mg Humira mellett a terápiás hatás, előnyös lehet a Humira adagolási gyakoriságát heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

A rendelkezésre álló adatok alapján a kezelésre adott klinikai választ általában 2-8 héten belül elérik. Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak ennyi idő alatt a terápiára, a Humira-kezelés folytatása nem javasolt.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Uveitis

A Humira javasolt adagja uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél: a kezdő dózis 80 mg, melyet a kezdő adag beadásától számított egy hét múlva minden második héten beadott 40 mg követ. Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a Humira-kezelés monoterápiában történő megkezdésével kapcsolatban. A Humira-val való kezelés megkezdhető kortikoszteroiddal és/vagy egyéb, nem biológiai immunmodulátor szerrel kombinációban. Az együttadott kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentését két héttel a Humira-kezelés elkezdése után lehet elkezdni, a klinikai gyakorlatnak megfelelően.

Javasolt a hosszú távú kezelés előnyeinek és kockázatának évente történő értékelése (lásd 5.1 pont).

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az adagolás megváltoztatása nem szükséges.

Vese- és/vagy májkárosodás

Ezekben a betegpopulációkban nem állnak rendelkezésre adatok. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis 2 éves kortól

A Humira ajánlott adagja polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (1. táblázat). A Humira-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

1. táblázat: A Humira dózisa polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
10 kg - < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai választ rendszerint 12 hetes kezelési időn belül éri el. A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni, ha a beteg ezen időszak alatt nem reagál a kezelésre.

A Humira-nak 2 évesnél fiatalabb betegeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Enthesitis-asszociált arthritis

A Humira ajánlott adagja enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő, 6 éves kor feletti betegeknél a testtömegtől függ (2. táblázat). A Humira-t minden második héten subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

2. táblázat: A Humira dózisa enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	20 mg minden második héten
≥ 30 kg	40 mg minden második héten

A Humira-t nem vizsgálták 6 évesnél fiatalabb, enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő betegeknél.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori arthritis psoriatica és axiális spondyloarthritis, beleértve a spondylitis ankylopoeticát

A Humira-nak gyermekpopulációban a spondylitis ankylopoetica és arthritis psoriatica javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Gyermekekori plakkos psoriasis

A Humira ajánlott adagja gyermekekori plakkos psoriasisban szenvedő, 4-17 éves betegeknél a testtömegtől függ (3. táblázat). A Humira-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

3. táblázat: A Humira dózisa plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
15 kg - < 30 kg	A kezdő adag 20 mg, amelyet minden második héten adott 20 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve
≥ 30 kg	A kezdő adag 40 mg, amelyet minden második héten adott 40 mg követ a kezdő dózis utáni első héttől kezdve

A kezelés folytatását a 16. hét után gondosan mérlegelni kell, ha a beteg nem reagál ennyi idő alatt.

Ha újabb adag Humira kezelés javasolt, a fenti adagolási útmutatót és kezelési időtartamot kell követni.

A Humira biztonságosságát plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél átlagosan 13 hónapig vizsgálták.

A Humira-nak 4 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa (12 éves kortól, legalább 30 kg-os betegek)

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat Humira-val HS-ben szenvedő serdülőknél. A Humira adagolását ezeknél a betegeknél farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg (lásd 5.2 pont).

A Humira ajánlott adagja a 0. héten 80 mg, amit első héttől kezdve 40 mg *subcutan* adott injekció követ minden 2. héten.

Azoknál a serdülőkorú betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak a kéthetente adagolt 40 mg Humira kezelésre, megfontolandó a Humira adagját heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

Szükség esetén folytatható az antibiotikum szedése a Humira-kezelés alatt. Humira-kezelés alatt javasolt, hogy a beteg naponta alkalmazzon helyi fertőtlenítő lemosót a HS léziókon.

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

Amennyiben a kezelés megszakadt, a Humira szükség szerint újra alkalmazható.

A folyamatos, hosszú távú kezelés előnyét és kockázatát időszakosan értékelni kell (lásd felnőtt adatok, 5.1 pont).

A Humira-nak 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermeckori Crohn-betegség

A Humira ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő 6-17 éves betegek részére testtömegetől függ (4. táblázat). A Humira-t *subcutan* injekció formájában alkalmazzák.

4. táblázat: A Humira dózisa Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve
< 40 kg	40 mg a 0. héten és 20 mg a 2. héten. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten	20 mg minden második héten
≥ 40 kg	80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten	40 mg minden második héten

A nem megfelelően reagáló betegeknél előnyös lehet az adag növelése:

- < 40 kg: 20 mg minden héten
- ≥ 40 kg: 40 mg minden héten vagy 80 mg minden második héten

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

A Humira-nak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerezésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekek- és serdülőkori colitis ulcerosa

A Humira ajánlott adagja colitis ulcerosában szenvedő, 6–17 éves korú betegeknél a testtömegtől függ (5. táblázat). A Humira-t subcutan injekció formájában kell beadni.

5. táblázat: A Humira dózisa colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve*
< 40 kg	• 80 mg a 0. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon) és • 40 mg a 2. héten (egy 40 mg-os injekció formájában)	• 40 mg minden második héten
≥ 40 kg	• 160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekció formájában egy napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon beadva) és • 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon)	• 80 mg minden második héten

*Azoknak a serdülőknél, akik a Humira-kezelés alatt töltik be 18 éves kort, folytatniuk kell az előírt fenntartó kezelést.

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

A Humira-nak 6 évesnél fiatalabb betegeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerezésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori uveitis

A Humira ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegtől függ (6. táblázat). A Humira-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Gyermekekori uveitisben nincs tapasztalat az egyidejű metotrexát-kezelés nélküli Humira-kezeléssel.

6. táblázat: A Humira dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
< 30 kg	20 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva
≥ 30 kg	40 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva

A Humira-kezelés megkezdésekor egy 40 mg-os telítő dózis adható a 30 kg alatti betegeknek vagy egy 80 mg-os telítő dózis adható a legalább 30 kg-os betegeknek egy héttel a fenntartó kezelés megkezdése előtt. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a Humira telítő adagjának 6 évnél fiatalabb gyermekek esetén történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

A Humira-nak 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Javasolt a folyamatos, hosszú távú kezelés előnyét és kockázatát évente értékelni (lásd 5.1 pont).

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Az alkalmazás módja

A Humira subcutan injekció formájában kerül beadásra. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegtájékoztatóban található.

A Humira más hatáserősségekben és kiszerelésekben is rendelkezésre áll.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberculosis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunist fertőzések (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a gyógyszer nevét és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért a Humira-val való kezelés előtt, alatt és után a betegeknek gondosan figyelni kell a fertőzéseket, beleértve a tuberculosist is. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár négy hónapot vehet igénybe, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

Humira-val való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg. A tuberculosis által veszélyeztetett betegeknél és azoknál a betegeknél, akik olyan területekre utaztak, ahol nagy a tuberculosis vagy az endemiás mycosisok, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis kockázata, a Humira-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunist fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél a Humira-val való kezelés során alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgáláson kell átesniük. Olyan esetekben, amikor új, súlyos fertőzés vagy sepsis alakul ki a Humira-val való kezelést meg kell szakítani, és megfelelő antimikrobiális és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvos különös gonddal döntsön a Humira adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében

visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunosuppresszív szerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzések

Humira-val kezelt betegeknél leírtak súlyos fertőzéseket, beleértve a sepsist is, melyeket bakteriális, mycobacterialis, invazív gomba-, parazita- és vírusfertőzés, vagy egyéb opportunist fertőzés, például listeriosis, legionellosis és pneumocystis-fertőzés okozott.

A klinikai vizsgálatokban további súlyos fertőzéseket, köztük pneumóniát, pyelonephritist, septicus arthritist, valamint septicaemiát észleltek. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről számoltak be.

Tuberculosis

Humira-val kezelt betegeknél tuberculosisról számoltak be, beleértve a reaktivációt és új tuberculosis kialakulását. A bejelentések pulmonalis és extrapulmonalis (azaz disszeminált) eseteket tartalmaztak.

A Humira-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis irányában. A felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosisall kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint a múltban vagy jelenleg immunosuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrővizsgálatok (úgy mint tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a Betegemlékeztető Kártyán.

A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az álnegatív tuberkulin bőrteszt lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetében.

Ha a diagnózis aktív tuberculosis, a Humira-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont).

Az alábbiakban felsorolt összes esetben nagyon gondosan kell mérlegelni a Humira-kezelés előny/kockázat arányát.

Látens tuberculosis gyanúja esetén egy, a tuberculosis kezelésében jártas orvossal kell konzultálni.

Ha látens tuberculosisist diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberkulotikus profilaktikus kezelésnek a Humira alkalmazásának megkezdése előtt el kell kezdődnie.

Humira-kezelés indítása előtt az antituberkulotikus profilaktikus kezelést azoknál a betegeknél is fontolóra kell venni, akik a tuberculosis több vagy jelentős kockázati tényezőjével rendelkeznek, bár a tuberculosis-tesztjük negatív, valamint akiknek az anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, de annak megfelelő kezelése nem igazolható.

A profilaktikus antituberkulotikus kezelés ellenére előfordultak tuberculosis reaktiválódásának esetei Humira-val kezelt betegeknél. Egyes betegeknél, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, a Humira-kezelés alatt ismét tuberculosis alakult ki.

A betegeket tájékoztatni kell, hogy – Humira-kezelés alatt vagy után – tuberculosisra jellemző tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz, fáradékonyság) fellépése esetén forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunist fertőzések

A Humira-kezelést kapó betegeknél opportunist fertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket észleltek. Ezek a fertőzések a TNF-antagonistákat kapó betegeknél nem kerültek következetesen felismerésre, és ez a megfelelő kezelés késését eredményezte, ami néha halálos kimenetelhez vezetett.

Azoknál a betegeknél, akiknél olyan jelek és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és/vagy pulmonalis infiltrátumok, illetve sokkal vagy anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és a Humira adását azonnal abba kell hagyni. Ezeknél a betegeknél a diagnózis megállapítását és az empirikus gombaellenes kezelés megkezdését olyan szakemberrel történő konzultációt követően kell elvégezni, aki jártas az invazív gombafertőzések kezelésében.

Hepatitis B reaktiválódása

Idült hepatitis B-vírus-hordozó betegeknél (azaz a felszíni antigén pozitív) a hepatitis B reaktiválódása fordult elő, amennyiben TNF-antagonista (köztük Humira)-kezelésben részesültek. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. A Humira-kezelés elkezdése előtt a betegeket HBV-fertőzés irányában vizsgálni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a hepatitis B infekció vizsgálatának eredménye pozitív, konzultáció javasolt egy, a hepatitis B kezelésében jártas orvossal.

A Humira terápiára szoruló HBV-hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e rajtuk aktív HBV-fertőzésre utaló jelek és tünetek. A HBV-hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Humira adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve a Humira-t, ritkán a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinisációs betegség (közte a Guillan-Barré szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával társultak. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia olyan esetekben, amikor Humira-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinisációs betegségben szenvedő betegeknél: ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni a Humira adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinisációs betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni a Humira-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinisációs betegség értékelésére.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során a Humira alkalmazásával összefüggő súlyos allergiás reakciók ritkán fordultak elő. Nem súlyos allergiás reakciók nem gyakran fordultak elő a Humira-val végzett klinikai vizsgálatok során. Humira alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, a Humira adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, Humira-val kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú hyperszenzitivitási reakciót, alacsonyabb immunglobulin-szinteket, illetve nem észleltek változást az effektor-T-, B- és NK-sejtek, monocyták/macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-antagonistákkal végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a TNF-antagonistát kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. Posztmarketing alkalmazás körülményei

között TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukémiás eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukémia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-blokkoló szerekkel, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdése ≤ 18 éves életkor) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) malignitásokról számoltak be, melyek némelyike végzetes kimenetelű volt. Az esetek mintegy fele lymphoma volt. A többi eset sokféle különböző malignitás volt, köztük ritka malignitások is, amelyek rendszerint immunszuppresszióhoz társultak. A TNF-blokkolókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a malignitások kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphoma esetét észlelték. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. A Humira-kezelés során észlelt hepatosplenicus T-sejtes lymphoma-esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknél fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin Humira-val történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki a Humira-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akiknek kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy akiknél a Humira-kezelést malignitás kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek Humira-kezelésbe való bevonásának mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

Minden betegnél, de főként azoknál, akiknek az anamnézisében extenzív immunszuppresszív kezelés szerepel, illetve olyan psoriasisos betegeknél, akik PUVA-kezelést kaptak, a Humira-kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistával kezelt betegeknél, beleértve az adalimumabot (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab hatásait közepesen súlyos-súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy feltáró klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegeken több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontrollcsoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, COPD-ben szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegeken körültekintően kell alkalmazni a TNF-antagonistákat.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem ismert, hogy az adalimumab-kezelés befolyásolja-e a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának kockázatát. A kezelés megkezdése előtt és a betegség teljes lefolyása alatt azokat a colitis ulcerosában szenvedő betegeket, akiknél dysplasia vagy vastagbélrák kialakulásának fokozott kockázata áll fenn (pl. hosszan fennálló colitis ulcerosában vagy primer cholangitis sclerotisansban szenvedő betegeknél) vagy akiknek az anamnézisében dysplasia vagy vastagbélrák szerepel, rendszeresen szűrni kell dysplasia irányában. A szűrővizsgálat során kolonoszkópiát és szövettani mintavételt is kell végezni a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Hematológiai reakciók

TNF-antagonista szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. A Humira kapcsán hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben Humira-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek

jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Humira-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjén hasonló antitestválaszt figyeltek meg a *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenzavírus-vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy Humira-val kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhet-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ajánlott, hogy – ha lehetséges – a gyermekeknél és serdülőknél a Humira-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján.

A Humira-val kezelt betegeknek – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás. Az anya terhesség alatti utolsó adalimumab-injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt az olyan csecsemők élő kórokozót tartalmazó vakcinával (pl. BCG-vakcinával) való oltása, akik *in utero* adalimumab hatásának voltak kitéve.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását, illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben levő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak Humira-val kezelt betegeknek. A Humira-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedők kezelésére. A Humira kontraindikált a közepesen súlyos-súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). A Humira-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

A Humira-val való kezelés során autoantitestek képződése előfordulhat. A Humira hosszú távú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Humira alkalmazása után lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Humira adását (lásd 4.8 pont).

Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercepttel és anakinrával végzett kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációjánál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombinációjának alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az adalimumab és egyéb biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (pl. anakinra és abatacept) vagy egyéb TNF-antagonisták egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerkölsönhatások miatt. (lásd 4.5 pont).

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során Humira-val kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Humira-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget

infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és megfelelő módon kell ellátni. A Humira-val kezelt arthroplastikán áteső betegekkel szerzett biztonságossági tapasztalatok korlátozottak.

Vékonybél-elzáródás

A Crohn-betegség kezelésének hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján a Humira nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

Idősek

A Humira-val kezelt, 65 éves kor feletti betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága magasabb volt (3,7%), mint a 65 évnél fiatalabbaknál (1,5%). Némelyikükön ez végzetes volt. Idősek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a Védőoltások részben.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 0,4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 40 mg-os adagonként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Humira-t vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva rheumatoid arthritises, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében is. Ha a Humira-t kombinációban adták metotrexáttal, az antitestképződés alacsonyabb volt, mint monoterápiában. A Humira metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatásosság csökkenését eredményezte (lásd 5.1 pont).

A Humira és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

A Humira és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korú nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását, és az alkalmazás folytatását az utolsó Humira-kezelés után legalább öt hónapon keresztül.

Terhesség

Nagy számú (körülbelül 2100), adalimumab-expozíciónak kitett, ismert kimenetelű, élve születéssel végződő terhesség prospektív módon gyűjtött adatai – beleértve több mint 1500 esetet, mikor az első trimeszterben alkalmazták az adalimumabot – nem igazolták a rendellenességek arányának növekedését az újszülötteknél.

Egy prospektív kohorsz regiszterben 257, rheumatoid arthritisben (RA) vagy Crohn-betegségben (CD) szenvedő, a terhességük legalább első trimeszterében adalimumabbal kezelt nőt és 120, RA-ban vagy Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vizsgáltak. Az elsődleges végpont a

major születési rendellenesség születéskori prevalenciája volt. Azoknak a terhességeknek az aránya, amelyek kimenetele legalább egy, major fejlődési rendellenességgel élve született csecsemő volt, 6/69 (8,7%) volt az adalimumab-kezelésben részesült RA-s nőknél, és 5/74 (6,8%) volt a nem kezelt RA-s nőknél (nem korrigált OR: 1,31; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,38-4,52), továbbá 16/152 (10,5%) volt az adalimumab-kezelésben részesült Crohn-beteg nőknél, és 3/32 (9,4%) volt a nem kezelt Crohn-beteg nőknél (nem korrigált OR: 1,14; 95%-os CI: 0,31-4,16). A korrigált OR (a kiindulási különbségeket tekintetbe véve) 1,10 volt (95%-os CI: 0,45-2,73) együttesen RA-ban és Crohn-betegségben. Nem volt határozott különbség az adalimumabbal kezelt és nem kezelt nők esetében a másodlagos végpontokban, amelyek a spontán abortusz, a minor születési rendellenességek, a koraszülés, a kis születési súly és a súlyos vagy opportunista fertőzések voltak, és nem jelentettek halvaszületést vagy rosszindulatú daganat kialakulást sem. Az adatok értelmezésére hatással lehetnek a regiszter módszertani korlátai, beleértve a kis mintaszámot és a nem randomizált elrendezést.

Majmokban végzett fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriótoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A TNF-alfa-gátlást okozó hatása miatt a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

A terhesség alatt adalimumabbal kezelt nőknél az adalimumab a placentán átjutva bekerülhet a csecsemő szérumába. Emiatt ezeknél a csecsemőknél fokozott a fertőzések kialakulásának a kockázata. Az intrauterin adalimumab-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya által a terhesség alatt kapott utolsó adalimumab-injekció után 5 hónapig nem ajánlott az élő kórokozót tartalmazó védőoltás (pl. BCG-oltás) adása.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, az anyai szérumszint 0,1-1%-ában van jelen. Szájon át adva, az immunglobulin G-fehérjék intestinalis proteolízist szenvednek, és a biohasznosulásuk csekély. Nem várhatóak a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatások. Következésképpen a Humira alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az adalimumab termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Humira csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Humira alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Humira-t 9506 beteg bevonásával tanulmányozták pivotális, kontrollós és nyílt vizsgálatokban, 60 hónapig vagy még tovább. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben), valamint axialis spondyloarthritisben (spondylitis ankylopoeticában és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban, hidradenitis suppuratívában és uveitisben szenvedő betegeket választottak be. A pivotális, kontrollós

vizsgálatok, amelyek során 6089 beteg részesült Humira-kezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlító gyógyszert a kontrollós periódusban és a spontán jelentés során.

Azon betegek aránya, akik a pivotális vizsgálatok kettős vak, kontrollós részében mellékhatások miatt abbahagyták a kezelést, a Humira-val kezelt betegcsoportban 5,9%, míg a kontroll kezelt betegeknél 5,4% volt.

A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (mint pl. nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, pruritus, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom.

Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak a Humira alkalmazása során. A TNF-antagonisták, így a Humira is befolyásolja az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekező képességét.

A Humira alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a szepszist, az oppurtunista fertőzést és a TBC-t), HBV-reaktíválódásról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát).

Súlyos haematológiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak, mint pl. pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisációs betegségek néhány esete, lupus erythematosus, lupus-szal összefüggő betegségek és Stevens–Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

Általában véve a gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt nemkívánatos események gyakorisága és típusa hasonló volt azokhoz, mint amiket a felnőtt betegeknél észleltek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 7. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal követően észlelt mellékhatások vannak szervrendszer és gyakoriság szerint felsorolva nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - \leq 1/1000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A különböző indikációk esetén előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre. A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha további információ található a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban.

7. táblázat
Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve az alsó- és a felső légúti fertőzéseket, pneumóniát, sinusitist, pharyngitist, nasopharyngitist és a herpes vírus okozta pneumóniát is)

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotisáló fasciitist és a herpes zostert is), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket is), a nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket is), húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist is), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (beleértve a vírusos meningitist is), opportunist fertőzések és tuberculosis (beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést is), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis ¹⁾
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalsejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát is), jóindulatú daganat
	Nem gyakori	Lymphoma**, solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a tüdődaganatot és a pajzsmirigy-daganatot is), melanoma**
	Ritka	Leukaemia ¹⁾
	Nem ismert	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma ¹⁾ Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) ¹⁾ , Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Leukopenia (beleértve a neutropeniát és az agranulocytosist is), anaemia
	Gyakori	Leukocytosis, thrombocytopenia,
	Nem gyakori	Idiopathiás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)
	Nem gyakori	Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia ¹⁾
Anyagcsere- és	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehydratio
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypaesthesiát is), migrén, ideggyök-kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történések ¹⁾ , tremor neuropathia
	Ritka	Sclerosis multiplex, demyelinisatiós betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain–Barré-szindróma) ¹⁾
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szemkörnyéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarktus ¹⁾ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívleállás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, kipirulás, haematoma
	Nem gyakori	Aorta aneurysma, arteriás occlusio, thrombophlebitis,

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoe, köhögés
	Nem gyakori	Tüdőembólia ¹⁾ , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem ¹⁾
	Ritka	Tüdőfibrosis ¹⁾
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger és hányás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia arc-oedema
	Ritka	Bélperforatio ¹⁾
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis a hepatitis B reaktiválódása ¹⁾ autoimmun hepatitis ¹⁾
	Nem ismert	Májelégtelenség ¹⁾
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés (beleértve az exfoliatív bőrkiütést is)
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist ¹⁾ , urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az ekzémát is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegesedés
	Ritka	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens–Johnson-szindróma ¹⁾ , angiooedema ¹⁾ , cutan vasculitis ¹⁾ lichenoid bőrreakció ¹⁾
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
betegségei és tünetei	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését is a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupus-szerű szindróma ¹⁾
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Beszűkült vesefunkció, haematuria
	Nem gyakori	Nocturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadási helyén jelentkező reakció (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező reakciót erythemát is)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz ¹⁾
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar vagy vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastin-idő megnyúlását is), az autoantitest-vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
	Nem ismert	Testtömeg növekedése ²⁾
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Sebgyógyulási zavar

* a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információ található

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve

¹⁾ a spontán jelentéseket is beleértve

²⁾ 4–6 hónapos kezelési időszak alatt a kiindulási értékhez képest a testtömeg átlagos változása az adalimumab esetében +0,3 kg és +1,0 kg között volt a felnőtt indikációkban, míg a placebo esetében ugyanez –0,4 kg és +0,4 kg között volt. Vizsgálatok hosszú távú kiterjesztési szakaszában 5-6 kg-os testtömegnövekedést is megfigyeltek átlagosan kb. 1-2 év expozíció során, kontrollcsoport nélkül, különösen a Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában szenvedő betegek esetében. Ennek a hatásnak a mechanizmusa nem tisztázott, de összefügghet az adalimumab gyulladáscsökkentő hatásával.

Hidradenitis suppurativa

A biztonságossági profil a Humira-val hetente kezelt, HS-ben szenvedő betegek esetén megegyezett a Humira ismert biztonságossági profiljával.

Uveitis

A biztonságossági profil a minden második héten Humira-val kezelt, uveitisben szenvedő betegek esetén megegyezett a Humira ismert biztonságossági profiljával.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az injekció helyén fellépő reakció

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollált vizsgálatokban, a Humira-val kezelt betegek 12,9%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, vérzés, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo- vagy aktív kontroll-csoportban a betegek 7,2%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollált vizsgálatokban a fertőzések arányszáma a Humira-val kezelt csoportban betegévenként 1,51 volt, míg betegévenként 1,46 volt a placebóval és az aktív kontroll-készítménnyel kezelt betegek csoportjában. A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis volt. A Humira-kezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,04 volt betegévenként a Humira-val kezelt csoportjában, míg 0,03 volt betegévenként a placebóval és az aktív kontrollal kezelt betegek csoportjában.

A Humira-val felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollált, valamint nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be többek között tuberculosisoról (miliaris és extrapulmonalis előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberculosisos megbetegedések többsége a Humira-kezelés első 8 hónapjában következett be és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Roszzindulatú és lymphoproliferatív betegségek

Humira-val juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben) szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnyi expozíciónak kitett, 249 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezen kívül Crohn-betegségben szenvedő betegek körében Humira-val végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnyi expozíciónak kitett, 192 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél Humira-val végzett vizsgálatban 80 betegévnyi expozíciónak kitett, 77 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Egy Humira-vizsgálat során 65,3 betegévnyi expozíciónak kitett, colitis ulcerosában szenvedő 93 gyermek- és serdülőkorú betegnél nem figyeltek meg malignitást. Uveitisben szenvedő gyermekeknél Humira-val végzett vizsgálatban 58,4 betegévnyi expozíciónak kitett, 60 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást.

A Humira hatásait közepesen súlyos vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben, arthritis psoriaticában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollált szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszzindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 5291 Humira-val kezelt beteg esetében 6,8 (4,4; 10,5) míg az 3444 fős kontrollcsoportban 6,3 (3,4; 11,8) volt. (A kezelés medián időtartama a Humira-csoportban 4,0 hónap, a kontrollcsoportban 3,8 hónap volt.) A nem

melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Humira-val kezelt betegek esetében 8,8 (6,0; 13,0), míg a kontrollcsoportban 3,2 (1,3; 7,6) volt. E bőrrákok közül a laphám-carcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Humira-csoportban 2,7 (1,4; 5,4), a kontrollcsoportban 0,6 (0,1; 4,5) volt. A lymphomák 1000 betegévre vetített gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Humira-val kezelt betegek körében 0,7 (0,2; 2,7), a kontrollok esetében 0,6 (0,1; 4,5) volt.

E vizsgálatok kontrollos szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztéses vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követték (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével) 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

A Humira forgalomba hozatala után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a spontán jelentésekből származó, rosszindulatú daganatokra vonatkozó bejelentések gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év. A spontán jelentésekből származó, nem melanomás bőrrákra és lymphomákra vonatkozó bejelentések gyakorisága 1000 beteg-kezelési évre számítva 0,2, illetve 0,3 volt (lásd a 4.4 pontban).

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphomát jelentettek (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavómintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I – V rheumatoid arthritis vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül a Humira-val kezelt 11,9%-ánál, míg a placebóval vagy aktív kontrollal kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441 Humira-val kezelt beteg közül 2-nél alakultak ki újonnan fellépő lupus-szerű szindróma klinikai jelei. A beteg állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus-nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliaris események

Rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 4-104 hetes ellenőrzött periódusban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése a Humira-val kezelt 3,7%-ánál, míg a kontrollkezelést kapó betegek 1,6%-nál fordult elő.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4-17 éves és enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő 6-17 éves betegeknél Humira-val végzett kontrollos III. fázisú vizsgálatok során a Humira-val kezelt betegek 6,1%-nál és a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett. A legtöbb GPT (ALAT)-szint emelkedés együttadott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 - <4 éves betegeknél Humira-val végzett kontrollos III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő, hogy a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél Humira-val végzett, 4-52 hetes III. fázisú kontrollos vizsgálatokban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése a Humira-val kezelt betegek 0,9%-ánál, valamint a kontrollal kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél Humira-val végzett III. fázisú vizsgálatban két, testsúlyra korrigált fenntartó adagolási rend hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 52 kezelési hétig, testsúlyra korrigált indukciós kezelést követően. A vizsgálatok során a betegek

2,6%-ánál (5/192), akik közül 4 egyidejűleg immunszuppresszáns is kapott, a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 szorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknel Humira-val végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése a Humira-val kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontroll-kezelés mellett a betegek 1,8%-ánál fordult elő.

Plakkos psoriasisban szenvedő pediátriai betegeknel Humira-val végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő a GPT (ALAT)-szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése.

Hidradenitis suppurativában szenvedő betegeknel a Humira-val (kezdő dózis a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg, melyet a 4. héttől kezdve hetente 40 mg követ) végzett kontroll vizsgálatokban, a 12-16 hetes kontrollperiódusban a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése a Humira-val kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a kontrollal kezelt betegek 0,6%-ánál fordult elő.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknel a Humira-val (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett) végzett, 80 hétig tartó kontroll vizsgálatokban, a Humira-val kezelt betegeknel 166,5 nap, a kontrollcsoportnál 105 nap medián expozíciós idő esetén, a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése a Humira-val kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontrollkezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

Egy gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosában szenvedő betegek körében (N=93) Humira-val végzett, kontrollált III. fázisú vizsgálatban a következő adagolási sémák hatásosságát és biztonságosságát értékelték: a 0. és 1. héten a testtömeghez igazított 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg), és a 2. héten 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) indukciós dózis (N=63), vagy a 0. héten 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg), az 1. héten placebo, a 2. héten 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) indukciós dózis (N=30), amit minden második héten adott 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) fenntartó dózis (N=31), vagy hetente adott 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) fenntartó dózis (N=32) követ. A fenti dózisok mellett a betegek 1,1%-ánál (1/93) az ALAT a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

A klinikai vizsgálatokban a magasabb GPT (ALAT)-szintű betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt és a kezelés folytatása mellett megszűnt. A forgalomba hozatalt követően is beszámoltak májelégtelenségről és kevésbé súlyos olyan májbetegségekről is, amelyek megelőzhetik a májelégtelenséget, mint pl. a hepatitis, beleértve az autoimmun hepatitist az adalimumabbal kezelt betegeknel.

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin-kezelés

Felnőttkori Crohn-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték Humira és azatioprin/6-merkaptopurin kombinációs kezelés során, mint az önmagában adott Humira-kezelés esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észlelték dóziskorlátozó toxicitás jeleit. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/ttkg-os dózis többszöröse volt, amely az ajánlott dózis kb. 15-szörösét teszi ki.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, Tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α)-gátlók
ATC kód: L04AB04

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását azáltal, hogy megakadályozza a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF-receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja azokat a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC₅₀ értékei 0,1 – 0,2 nM).

Farmakodinámiás hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek Humira-val való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akutfázis-fehérjék (C-reaktív protein – CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumszintjeiben is csökkenés tapasztalható a Humira alkalmazása után. A Humira-val kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai paramétereiben is javulás tapasztalható.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és hidradenitis suppurativában is a CRP-szint gyors csökkenését figyelték meg a Humira-kezelést követően. Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a gyulladásos markereket expresszáló sejtek számának csökkenését figyelték meg a vastagbélben, beleértve a TNF α csökkent expresszióját is. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

A Humira-t több mint 3000 beteg vizsgálták az összes rheumatoid arthritisben folytatott klinikai vizsgálat során. A Humira hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott. A beadás helyén fellépő fájdalmat a Humira 40 mg/0,4 ml esetén két randomizált, aktív kontrolllos, egyszer vak, két időszakból álló keresztezett vizsgálatban vizsgálták.

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind közepesen súlyos-súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő 18 éves és idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel, és korábban a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (10 mg metotrexát-intolerancia esetén) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és akiknél a metotrexát dózisa a vizsgálatot megelőzően stabilan heti 10-25 mg volt. A vizsgálat során 20, 40 illetve 80 mg Humira-t vagy placebót kaptak minden második héten, 24 héten át.

Az RA II vizsgálatban 544 beteget értékelték. A betegek mind közepesen súlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 évesek vagy annál idősebbek voltak és esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. 20, illetve 40 mg Humira-t kaptak subcutan injekció formájában minden második héten, placebóval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebót kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszert nem kaphattak.

Az RA III vizsgálatban 619 közepesen súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget értékelték, akik nem megfelelően reagáltak a 12,5 – 25 mg közötti metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg Humira-t kaptak hetente, 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg Humira-t kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Az első 52 hetes kezelést követően 457 beteget egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során kéthetente 40 mg Humira-t/ metotrexátot kaptak, legfeljebb 10 évig.

Az RA IV vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebbe a vizsgálatba 636 közepesen súlyos-súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő, 18 éves és idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott anti-rheumás kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezelések metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg Humira vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az RA V vizsgálatban felnőtt, 799 közepesen súlyos-súlyos, aktív, korai (a betegség átlagos fennállási ideje kevesebb mint 9 hónap) rheumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexát-kombinációban adott 40 mg Humira, 40 mg Humira-monoterápia, illetve metotrexát-monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség okozta jelek és tünetek mérséklődnek-e, illetve rheumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken-e. Az első 104 hét befejezését követően 497 beteget vontak be egy nyílt kiterjesztésű vizsgálatba, amelyben 40 mg Humira-t alkalmaztak minden 2. héten, legfeljebb 10 évig.

Mind az RA VI, mind az RA VII vizsgálatba 60 beteget vontak be, akik közepes súlyos - súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek és legalább 18 évesek voltak. A bevont betegek vagy éppen akkor Humira 40 mg/0,8 ml terápiában részesültek és az injekció beadás helyén fellépő fájdalmat átlagosan legalább 3 cm-nek értékelték (egy 0-10-ig terjedő vizuális analóg skálán), vagy bionáív betegek voltak, akik akkor kezdték a Humira 40 mg/0,8 ml terápiát. A betegeket úgy randomizálták, hogy egyszeri adag Humira 40 mg/0,8 ml injekciót vagy Humira 40 mg/0,4 ml injekciót kapjanak, amelyet a következő beadásnál egyszeri adag követett a másik injekcióból.

Az RA I, II, és III vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg az RA IV vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akiknél a 24, illetve 26 hét leteltével kialakult az ACR 20 válasz. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. Az RA III és RA V vizsgálatban további elsődleges végpontot jelentett az 52. hétre a betegség progressziójának lassulása (röntgenfelvételek alapján). Az RA III vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása. Az RA VI és VII vizsgálatokban a beadás helyén tapasztalt fájdalom volt az elsődleges végpont közvetlenül az injekció beadását követően, egy 0-10-ig terjedő vizuális analóg skálán mérve.

ACR-válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló Humira-kezelt betegek százalékos aránya állandó volt az RA I, II, és III vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása található a 8. táblázatban.

8. táblázat
ACR-válasz placebokontrollos vizsgálatokban
(Betegek százaléka)

Válasz	RA I vizsgálat ^{a**}		RA II vizsgálat ^{a**}		RA III Vizsgálat ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Humira ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Humira ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Humira ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 hónap	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 hónap	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 hónap	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a RA I vizsgálat 24. héten, RA II vizsgálat 26. héten, RA III vizsgálat 24. és 52. héten

^b 40 mg Humira minden második héten alkalmazva

^c MTX = metotrexát

^{**} p < 0,01, Humira *versus* placebo

NA: nincs adat

Az RA I-IV vizsgálatokban az ACR-választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ), CRP (mg/dl) érték) mindegyike egyedileg is javulást mutatott a 24. illetve 26. héten a placebocsoporthoz képest. Az RA III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott.

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves követési fázisában az ACR-választ adó betegek többségénél fennmaradt a válasz. A minden második héten Humira-val kezelt 207 beteg közül 114 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os Humira-kezelést 5 éven keresztül. Közülük 86 (75,4%) mutatott ACR 20 választ, 72 beteg (63,2%) ACR 50 választ és 41 beteg (36%) ACR 70 választ. A 207 beteg közül 81 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os Humira-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 64 beteg (79,0%) adott ACR 20 választ, 56 beteg (69,1%) ACR 50 választ és 43 beteg (53,1%) ACR 70 választ.

Az RA IV vizsgálatban, a Humira-val és a standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20 választ értek el mint a placebóval és a standard terápiával kezelték (p < 0,001).

Az RA I-IV vizsgálatban, a Humira-val kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20 és 50 választ értek el a placebocsoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a vizsgálat kezdete után.

Az RA V vizsgálatban, amelybe metotrexát-kezelésben korábban nem részesült korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, a Humira/metotrexát kombinációs kezelés gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR-választ adott, mint a metotrexát, vagy a Humira-monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 9. táblázat).

9. táblázat
ACR-válasz az RA V vizsgálatban (a betegek százaléka)

Válasz	MTX (n = 257)	Humira (n = 274)	Humira/MTX (n = 268)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
ACR 20						
52. hét	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. hét	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. hét	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104. hét	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. hét	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. hét	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

^a a p-érték a metotrexát-monoterápia és a Humira/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

^b a p-érték a Humira-monoterápia és a Humira/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

^c a p-érték a Humira-monoterápia és a metotrexát-monoterápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR-válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. Az 542 betegből, akiket 2 hetente 40 mg Humira-ra randomizáltak, 170 betegnél folytatták a 40 mg Humira-kezelést minden 2. héten, 10 éven keresztül. Közülük 154 beteg (90,6%) adott ACR 20 választ, 127 beteg (74,7%) adott ACR 50 választ és 102 beteg (60,0%) adott ACR 70 választ.

Az 52. héten a Humira/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remisszióba került (DAS28 (CRP) < 2,6) összehasonlítva a metotrexát-monoterápiát kapó 20,6% és Humira-monoterápiában részesült 23,4% beteggel. A Humira/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és Humira-monoterápia ($p < 0,001$) az alacsony betegségaktivitási szint elérése tekintetében, amennyiben korai közepesen súlyos - súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$). Az eredetileg Humira-monoterápiára vagy Humira/methotrexát kombinációra randomizált 342 beteg közül, akik beléptek a nyílt kiterjesztés vizsgálatba, 171 beteg fejezte be a 10 éves Humira-kezelést. Közülük 109 beteg (63,7%) került remisszióba a 10 év alatt.

Radiológiai válasz

Az RA III vizsgálatban, amelyben a Humira-val kezelt betegek rheumatoid arthritisé átlagosan 11 éve állt fenn, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiailag értékelték és a változást módosított teljes Sharp-pontértékkel (Total Sharp Score, TSS) és összetevőivel, az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Humira-val/metotrexáttal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki a 6. és 12. hónapban, mint a csak metotrexáttal kezelt betegeknél (lásd 10. táblázat).

Az RA III vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 8 és 10 évig fenntartható a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg Humira-val kezelt 207 beteg közül 81-et értékelték radiológiailag a 8. évben. Közülük 48 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp-pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest. Az eredetileg minden második héten 40 mg Humira-val kezelt 207 beteg közül 79-et értékelték radiológiailag a 10. évben. Közülük 40 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp-pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy ennél alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest.

10. táblázat
Az RA III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően

	Placebo/ MTX ^a	Humira/MTX 40 mg kéthetente	Placebo/MTX- Humira/MTX (95%-os konfidencia intervallum) ^b	p-érték
Teljes Sharp- pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN ^d -pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexát

^b 95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és a Humira pontértékeinek változása közötti különbségre

^c rank analízis alapján

^d Ízületi rés beszűkülése (JSN-Joint Space Narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is értékelték és módosított teljes Sharp-pontokban fejezték ki (lásd 11. táblázat).

11. táblázat
Átlagos radiológiai változások az 52. héten az RA V vizsgálatban

	MTX n = 257 (95%-os konfidencia intervallum)	Humira n = 274 (95%-os konfidencia intervallum)	Humira/MTX n = 268 (95%-os konfidencia intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp- pontérték	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pontérték	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN- pontérték	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a a p-érték a metotrexát-monoterápia és a Humira/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

^b a p-érték a Humira-monoterápia és a Humira/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

^c a p-érték a Humira-monoterápia és a metotrexát-monoterápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

Ötvenkét, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított teljes Sharp-pontérték változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) szignifikánsan magasabb volt a Humira/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (rendre 63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát-monoterápia eredményével (rendre 37,4% és 33,5%, $p < 0,001$) és Humira-monoterápiával (rendre 50,7%, $p < 0,002$ és 44,5%, $p < 0,001$).

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésének 10. évében a módosított teljes Sharp-pontérték átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát-monoterápiára, Humira-monoterápiára és Humira/metotrexát kombinációs terápiára randomizált betegeknél sorrendben 10,8; 9,2 és 3,9 volt. A radiológiai progressziót nem mutató betegeknél az arány sorrendben 31,3%, 23,7% és 36,7% volt.

Életminőség és fizikai aktivitás

Az Egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. A Humira, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva, és az RA III. vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36)) eredményei is alátámasztják a fentieket, a kéthetente alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékeltek (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónap) keresztül fennmaradt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az RA V vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatkozó javulás nagyobb volt ($p < 0,001$) a Humira/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát- és Humira-monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatot, a fizikai funkció javulása a kezelés 10 éve alatt fennmaradt.

Fájdalom a beadás helyén

Az RA VI és VII-es vizsgálatok összesített adatai alapján statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető az injekció beadásának helyén fellépő azonnali fájdalomban a Humira 40 mg/0,8 ml és a Humira 40 mg/0,4 ml között (a 0-10 cm-es vizuál analóg skálán átlagosan 3,7 cm szemben az 1,2 cm-rel, $P < 0,001$). Ez 84%-os medián fájdalomcsökkenést mutat az injekció beadásának helyén.

Axiális spondyloarthritis

Spondylitis ankylopoetica (SPA)

A 40 mg Humira hatását kéthetenkénti egyszeri adagolással 393 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő olyan betegen vizsgálták két, randomizált, 24 hetes, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,3 volt mindegyik csoportban), akik nem adtak megfelelő választ a szokásos kezelésre. 79 beteg (20,1%) kapott egyidejűleg betegséget befolyásoló reumaellenes szert, 37 beteg (9,4%) kapott egyidejűleg glükokortikoiddal kezelést. A vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázissal folytatták, amelynek során a betegek kéthetente subcutan 40 mg Humira-t kaptak, további 28 héten keresztül. Azok a betegek, akik nem érték el az ASAS 20 választ ($n = 215$, 54,7%) a 12. vagy a 16. vagy a 20. héten, korai mentesítő terápiaként kéthetente 40 mg adalimumab subcutan kezelést kaptak nyílt formában, és következményesen nem reagálóként dolgozták fel a kettős vak fázis statisztikai elemzése során.

Egy 315 betegen végzett nagyobb klinikai vizsgálatban (AS I) az eredmények a spondylitis ankylopoetica jeleinek és tüneteinek statisztikailag szignifikáns javulását mutatták a Humira-val kezelt betegek körében, a placebóval kezeltkezőkhez képest. Szignifikáns hatást először a 2. héten észleltek, ami 24 héten keresztül fennmaradt (12. táblázat).

12. táblázat
Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos AS vizsgálatban – I. vizsgálat
Jelek és tünetek csökkenése

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

***, ** Statisztikailag szignifikáns különbség ($p < 0,001$, $< 0,01$) Humira és a placebocsoportok közötti valamennyi összehasonlítás tekintetében a 2., 12. és 24. héten

^a ASsessment in Ankylosing Spondylitis (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási Index)

Humira-val kezelt betegek szignifikánsan nagyobb mértékű javulást mutattak a 12. héten, mind a SF36-ban, mind az Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) (Spondylitis Ankylopoetica Életminőség Kérdőív) alapján, ami 24 héten keresztül fennmaradt.

Hasonló trendeket (nem minden esetben statisztikailag szignifikáns) észleltek egy kisebb, 82 aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő beteg bevonásával végzett randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (AS II).

Spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritis

A Humira biztonságosságát és hatásosságát spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben (nr-axSpA) szenvedő betegeknél értékelték két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban. Az Nr-axSpA I klinikai vizsgálatban aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegeket értékelték. Az Nr-axSpA II vizsgálatban a kezelés megszakításának hatását vizsgálták olyan aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegeknél, akik remisszióba kerültek a nyílt elrendezésű Humira-kezelés során.

Nr-axSpA I klinikai vizsgálat

Az Nr-axSpA I klinikai vizsgálatban a kéthetente egyszer 40 mg dózisban adagolt Humira-kezelés hatását 185 aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegnél vizsgálták egy randomizált, 12 hetes, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) alapján értékelve] 6,4 volt a Humira-val kezelt és 6,5 a placebót kapó betegeknél), akik nem adtak megfelelő választ legalább 1 NSAID-re vagy nem tolerálták azt, illetve a NSAID adása számukra ellenjavallt volt.

A vizsgálat megkezdésekor 33 beteg (18%) kapott egyidejűleg betegségmódosító reumaellenes szert és 146 beteg (79%) kapott NSAID kezelést. A kettős vak szakaszt egy nyílt vizsgálati fázis követte, amely során további 144 héten keresztül a betegek kéthetente 40 mg Humira-t kaptak subcutan. A 12. heti eredmények alapján az aktív nr-axSpA-ban szenvedő betegek panaszai és tünetei statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a Humira-val kezelt betegek esetében, összehasonlítva a placebót kapó betegekkel (13. táblázat).

13. táblázat
Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos Nr-axSpA I vizsgálatban

Kettős vak fázis, 12. heti válasz	Placebo N = 94	Humira N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Részleges Remisszió	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS Inaktív Betegség	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MR sacroiliacalis ízületek ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MR Gerinc ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a ASAS = Assessments of Spondyloarthritis International Society (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (Bath Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási Index)

^c ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási pontszám)

^d Átlag változás a kezdeti értékektől

^e n = 91 placebo és n = 87 Humira

^f Nagy szenzitivitású C-reaktív protein (mg/l)

^g n = 73 placebo és n = 70 Humira

^h Spondylitis Ankylopoetica Kanadai Kutató Konzorcium

ⁱ n = 84 placebo és Humira

^j n = 82 placebo és n = 85 Humira

***, **, * Statisztikailag szignifikáns különbség, rendre $p < 0,001$, $< 0,01$ és $< 0,05$ érték esetén, a Humira és a placebo valamennyi összehasonlítását illetően

A nyílt kiterjesztésű vizsgálatban a Humira terápia mellett a tünetek és panaszok javulása a 156. hétig megmaradt.

A gyulladás gátlása

A Humira-val kezelt betegeknek a sacroiliacalis ízületek és a gerinc gyulladásának nagy érzékenységgű C-reaktív proteinnel (hs-CRP) mért és MR-rel kimutatott jelentős javulása sorrendben 156 héten át és 104 héten át megmaradt.

Életminőség és fizikai aktivitás

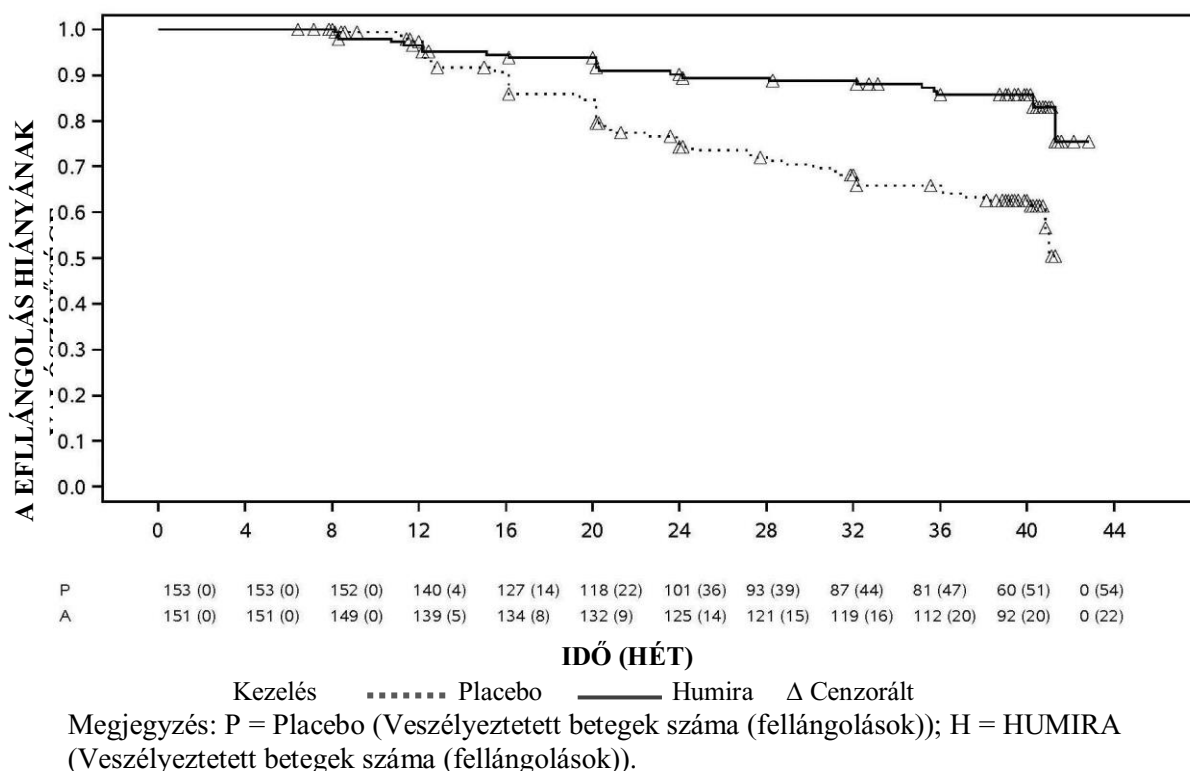
Az egészségi állapottal kapcsolatos életminőséget és fizikális funkciót a HAQ-S és az SF-36 kérdőívekkel vizsgálták. A Humira a placebóval összehasonlítva statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást mutatott a HAQ-S összesített értékét illetően és az SF-36 Fizikális Komponens Érték [Physical Component Score (PCS)] tekintetében, a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig. Az egészségi állapottal kapcsolatos életminőség és fizikai funkció javulása fennmaradt a vizsgálat nyílt kiterjesztéses szakaszában is, 156 héten át.

Nr-axSpA II klinikai vizsgálat

Az Nr-axSpA II klinikai vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszába (melynek során kéthetente egyszer 40 mg Humira-t adagoltak 28 héten keresztül), 673, olyan aktív nr-axSpA-ban szenvedő beteget vontak be (betegség aktivitásának átlagos kiindulási pontértéke [a Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 7,0 volt], akik nem megfelelően reagáltak legalább két NSAID-re, vagy nem tolerálták az NSAID-kezelést, illetve az ellenjavallt volt számukra. Ezeknél a betegeknél MR-vizsgálat vagy az emelkedett hs-CRP-szint igazolt gyulladást a sacroiliacalis ízületekben vagy a gerincben. Azokat a betegeket, akik tartós remissziót értek el a nyílt elrendezésű szakasz során legalább 12 héten keresztül (N = 305) (ASDAS < 1,3 a 16., 20., 24. és 28. héten), randomizálták folytatólagos kéthetente adagolt 40 mg Humira-kezelésre (N = 152) vagy placebóra (N = 153) egy további, 40 hetes, kettős vak, placebokontrollos szakaszban (a vizsgálat teljes időtartama 68 hét volt). Azok a betegek, akiknek betegsége a kettős vak szakaszban fellángolt, minden második héten adott 40 mg Humira kiegészítő kezelést kaphattak legalább 12 hétig.

A vizsgálat elsődleges végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknek a vizsgálat 68. hetéig nem lánngolt fel a betegségük. A fellángolás definíciója az ASDAS $\geq 2,1$ két egymást követő viziten, négy hét különbséggel. A Humira-val kezelt betegek nagyobb arányánál nem fordult elő a betegség fellángolása a kettős vak szakasz során, összehasonlítva a placebót kapókkal (70,4% vs. 47,1%, $p < 0,001$) (1. ábra).

1. ábra: A betegség fellángolásáig eltelt időt bemutató Kaplan-Meier görbék az Nr-axSpA II vizsgálatban



A 68 beteg közül, akiknek a kezelést megszakító csoportban fellángolt a betegsége, 65-en fejezték be a 12 hetes kiegészítő Humira-kezelést, közülük 37-en (56,9%) újra remisszióba kerültek (ASDAS < 1,3) 12 héttel a nyílt elrendezésű kezelés újrakezdését követően.

A 68. hétre a folyamatos Humira-kezelésben részesült betegeknek az aktív nr-axSpA okozta panaszokban és tünetekben statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulás jelentkezett, mint a vizsgálat kettős vak szakaszában a kezelést megszakító csoportba sorolt betegeknek (14. táblázat).

14. táblázat

Hatásossági válaszarányok a placebokontrollos Nr-axSpA II vizsgálatban

Kettős vak Válasz a 68. héten	Placebo N = 153	Humira N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a Részleges Remisszió	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c Inaktív Betegség	33,3%	57,2%***
A betegség részleges fellángolása ^d	64,1%	40,8%***

^a Assessments of Spondyloarthritis International Society (Spondylitis Ankylopoetica Értékelése)

^b A kiindulás definíció szerint a nyílt elrendezésű szakasz kezdete, amikor a betegeknek aktív betegsége van.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (Spondylitis Ankylopoetica Betegség Aktivitási pontszám)

^d A betegség részleges fellángolása definíció szerint az ASDAS-értéke legalább 1,3 de kisebb, mint 2,1; két egymást követő vizit során.

***, ** Statisztikailag szignifikáns különbség, rendre $p < 0,001$ és $< 0,01$ érték esetén, a Humira és a placebo valamennyi összehasonlítását illetően.

Arthritis psoriatica

A 40 mg Humira hatását kéthetente egyszeri adagolással közepesen súlyos – súlyos aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeken vizsgálták két placebo-kontrollos vizsgálatban, a PsA I és PsA II vizsgálatban. A PsA I vizsgálat 24 hét időtartammal folyt, 313 felnőtt, nem szteroid gyulladáscsökkentőre nem reagáló beteg vett részt benne, akiknek kb. 50%-a metotrexátot kapott. A 12 hétig tartó PsA II vizsgálatban 100 olyan beteget kezeltek, akik nem megfelelő választ adtak a DMARD kezelésre. A két vizsgálat befejezését követően 383 beteget válogattak be egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, amelyben kéthetente 40 mg Humira-t adagoltak.

A betegek kis száma miatt nincs elegendő bizonyíték a Humira hatásosságára spondylitis ankylopoetica-szerű psoriasisos arthropathiában.

15. táblázat
ACR-válasz placebokontrollált arthritis psoriaticában
(betegek százaléka)

Válasz	PsA I vizsgálat		PsA II vizsgálat	
	Placebo (N = 162)	Humira (N = 151)	Placebo (N = 49)	Humira (N = 51)
ACR 20				
12. hét	14%	58%***	16%	39%*
24. hét	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12. hét	4%	36%***	2%	25%***
24. hét	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12. hét	1%	20%***	0%	14%*
24. hét	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ minden összehasonlításra Humira és placebo között

* $p < 0,05$ minden összehasonlításra Humira és placebo között

N/A nem értelmezhető

A PsA I vizsgálatban az ACR-válaszok hasonlóak voltak az alkalmazott metotrexát kombinációtól függetlenül (vele vagy nélküle). Az ACR-válaszok a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban 136 hétig is fennmaradtak.

Az arthritis psoriaticában folytatott vizsgálatokban radiológiai változásokat értékelték. A kézfejről, a csuklóról és a lábfejről röntgenfelvételeket készítettek a vizsgálat kezdetekor, majd a kettős vak szakasz 24. hetében, amikor a betegek vagy Humira-t, vagy placebót kaptak, és a 48. héten, amikor minden beteg nyílt elrendezésben Humira-t kapott. A kiértékeléshez distalis interphalangealis ízületeket magában foglaló módosított teljes Sharp-pontértéket (modified Total Sharp Score – mTSS) használtak, amely nem azonos a rheumatoid arthritisben használt teljes Sharp-pontértékkel (TSS).

A Humira a placebóhoz képest csökkentette a perifériás ízületi károsodás progressziós rátáját, amint azt a módosított teljes Sharp-pontszám placebocsoportban a 24. héten mért $0,8 \pm 2,5$ (átlag $\pm$ szórás) értéke mutatja, a Humira-csoport 48. héten mért $0,0 \pm 1,9$ értékével ($p < 0,001$) szemben.

A Humira-kezelésben részesült, a kiindulási időszaktól a 48. hétig radiológiai progressziót nem mutató betegek ($n = 102$) 84%-a a 144. hétig továbbra sem mutatott radiológiai progressziót.

A Humira-val kezelt betegek fizikális funkciója a placebóhoz képest az egészségfelmérő kérdőív (HAQ) és a Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey – SF 36) skála alapján a 24. héten statisztikailag szignifikáns javulást mutatott. A jobb fizikális funkció a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálat során is fennmaradt egészen a 136. hétig.

Psoriasis

A Humira biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében ($\geq 10\%$ testfelület-érintettség és ≥ 12 , ill. ≥ 10 Psoriasis Area and Severity Index [PASI]), akik szisztémás vagy fototerápiás kezelésre vártak. A Psoriasis I és II vizsgálatokba beválogatott betegek 73%-a kapott már korábban szisztémás kezelést vagy fototerápiát. A Humira biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében is értékelték egy randomizált kettős vak vizsgálat során (Psoriasis III vizsgálat), akik egyidejűleg a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban is szenvedtek és szisztémás kezelésre vártak.

A Psoriasis I (REVEAL) vizsgálatban 1212 beteg állapotát értékelték három kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek placebót vagy 80 mg kezdő dózisú Humira-t kaptak, amelyet egy héttel a kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adaggal folytattak. Tizenhat hetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI-pontszám-javulást) mutató betegek egy „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg Humira-t kaptak. A 33. héten $\geq$ PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C” időszakban újrandomizálták, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg Humira-t vagy placebót kapjanak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték 18,9 volt, míg a kiindulási PGA-pontszám a „közepestől” (a vizsgálatban résztvevők 53%-a) a „súlyosig” (41%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

A Psoriasis II vizsgálatban (CHAMPION) a Humira hatásosságát és biztonságosságát a metotrexátéval és a placebóéval hasonlították össze 271 beteg részvételével. A betegek placebót, egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát-dózist kaptak, és azt követően az adagot legfeljebb a 12. hétig, 25 mg-os maximális dózissig emelték, vagy egy 80 mg-os Humira kezdő dózisban részesültek, amit 16 hétig kéthetente 40 mg-os adag követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). Nincs a Humira- és a metotrexát-kezelést 16 hétnél hosszabb idő után összehasonlító adat. A metotrexátot szedő és $\geq$ PASI 50 választ a 8. és/vagy a 12. héten elérő betegeknél nem növelték tovább a dózist. Minden kezelési csoportot figyelembe véve az átlagos PASI-pontszám 19,7 volt, míg a kiindulási PGA-pontszám az „enyhétől” ($< 1\%$) a „közepesen át” (48%) a „súlyosig” (46%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

Az összes II. és III. fázisú psoriasis vizsgálatban részt vevő beteg alkalmas volt egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba való beválogatásra, amelyben a Humira-t legalább további 108 héten át adták.

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 16. és 17. táblázat).

16. táblázat
Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat
Hatékonysági eredmények a 16. héten

	Placebo N = 398 n (%)	Humira 40 mg minden második héten N = 814 n (%)
≥ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: tiszta/minimális	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a A PASI 75 választ elért betegek százalékos aránya középértékre korrigált arány formájában került kiszámításra		
^b p < 0,001, Humira vs. placebo		

17. táblázat
Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat
Hatékonysági eredmények a 16. héten

	Placebo N = 53 n (%)	Metotrexát N = 110 n (%)	Humira 40 mg minden második héten N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: tiszta/minimális	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p < 0,001 Humira vs. placebo			
^b p < 0,001 Humira vs. metotrexát			
^c p < 0,01 Humira vs. placebo			
^d p < 0,05 Humira vs. metotrexát			

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő terápiás válasz elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest < PASI 50 választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI-pontos növekedéssel) tapasztalták, a Humira-kezelést folytató betegeknél észlelt 5%-kal szemben (p < 0,001). Azok közül a betegek közül, akik a placebóra ismételt randomizálást követően elvesztették a megfelelő választ, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, a 12, illetve 24 hetes újbóli kezelést követően sorrendben 38% (25/66) és 55% (36/66) nyerte vissza a PASI 75 választ.

A 16. és a 33. héten összesen 233 PASI 75 reszponder részesült folyamatos Humira-kezelésben 52 héten át a Psoriasis I vizsgálatban, és folytatta a Humira alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 74,7%, illetve 59,0% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben non-reszpondernek tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dózis-eszkalációra került sor, a PASI 75 és a tiszta vagy

minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknek 69,6%, illetve 55,7% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil reszponder vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újrakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tünetei a relapsusig („közepesen súlyos” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) eltelt kb. 5 hónapos medián időtartam mellett újultak ki. A megvonásos időszakban ezek közül a betegek közül egynél sem alakult ki rebound hatás. Az összes olyan beteg 76,5%-ánál (218/285), akik újból elkezdték a kezelést, „tisztá” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapsusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknek, akiknek volt relapsusuk és 88,8% [95/107] olyanoknak, akiknek nem volt relapsusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újrakezdése során, mint abbahagyása előtt.

A placebohoz (I és II vizsgálat) és a metotrexáthoz (II vizsgálat) képest a kiindulási értéktől számítva a 16. héten a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI – Dermatology Life Quality Index) jelentős javulását igazolták. Az I. vizsgálatban az SF-36 fizikális és mentális összetevő összesített pontszámaként kifejezett javulás szintén jelentős volt a placebohoz képest.

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, amelyben a betegek dózisát a kéthetenkénti 40 mg-ról heti 40 mg-ra növelték az 50% alatti PASI-válasz miatt, 26,4% (92/349 beteg) és 37,8% (132/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálat (REACH) a Humira hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze placebóval 72 betegnél, akik közepesen súlyos-súlyos krónikus plakkos psoriasisban és a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban szenvedtek. A betegek placebót vagy 80 mg Humira kezdő dózist kaptak, amelyet 40 mg Humira követett minden második héten (egy héttel a kezdő dózis után kezdve) 16 héten keresztül. A 16. héten a Humira-t kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tisztá” vagy „majdnem tiszta” PGA-pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebót kapó betegekhez képest (4,3%) [$P = 0,014$].

A Psoriasis IV vizsgálatban a Humira hatásosságát és biztonságosságát placebóval hasonlították össze 217 felnőtt, közepesen súlyos-súlyos köröm-psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően kéthetente 40 mg Humira-t kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebokezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű Humira-kezelés követett további 26 héten át. A köröm-psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm-psoriasis súlyossági indexet (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm-psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm-psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 18. táblázat). A Humira köröm-psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőrérzékenység mellett ($BSA \geq 10\%$ (a betegek 60%-a) és $BSA < 10\%$ és $\geq 5\%$ (a betegek 40%-a)) igazolták.

18. táblázat
Psoriasis IV vizsgálat hatásossági eredmények a 16., 26. és 52. héten

Végpont	16. hét		26. hét		52. hét
	Placebokontrollos		Placebokontrollos		Nyílt elrendezés
	Placebo N = 108	Humira 40 mg kéthetente N = 109	Placebo N = 108	Humira 40 mg kéthetente N = 109	Humira 40 mg kéthetente N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tiszta/minimális és ≥ 2 fokozatú javulás (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Teljes köröm NAPSI százalékos változása (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a $p < 0,001$, Humira vs. placebo					

A Humira-val kezelt betegeknél a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI) statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 26. héten a placebohoz képest.

Hidradenitis suppurativa

A Humira biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos - súlyos aktivitású hidradenitis suppurativában (HS) szenvedő felnőtt betegeknél értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokkal és egy nyílt kiterjesztéses vizsgálatral, akik a 3 hónapos szisztémás antibiotikum-kezelést nem tolerálták, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak kielégítő választ. A HS-I és HS-II-es betegeknél legalább 3 tályoggal vagy gyulladásos csomóval járó Hurley Stage II vagy Hurley Stage III stádiumú betegségük volt.

A HS-I vizsgálat (PIONEER I) 307 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisú placebót vagy Humira-t kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4-11. hétig. A vizsgálat alatt nem volt megengedett antibiotikum együttes alkalmazása. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket akik az A periódusban Humira-t kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg Humira minden héten, 40 mg Humira minden második héten, vagy placebo 12-35. hétig). Az A periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegek a B periódusban 40 mg Humira-t kaptak minden héten.

A HS-II (PIONEER II) vizsgálat 326 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisú placebót vagy Humira-t kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4-11. hétig. A betegek 19,3%-a folytatta a kiindulási orális antibiotikum terápiát a vizsgálat alatt. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket, akik az A periódusban Humira-t kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg Humira minden héten, 40 mg Humira minden második héten, vagy placebo a 12-35. hétig). Az A periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegeknél a B periódusban is placebót adtak.

A HS-I és HS-II vizsgálatban részt vevő betegek jogosultak voltak egy nyílt, kiterjesztéses vizsgálatba bekerülni, melyben 40 mg Humira-t kaptak minden héten. Az átlagos expozíció a teljes, adalimumabbal kezelt populációban 762 nap volt. A 3 vizsgálat alatt a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használtak naponta.

Klinikai válasz

A gyulladásos léziók csökkenését és a tályogok és váladékozó fistulák romlásának megelőzését a Hidradenitis suppurativa klinikai válasszal értékelték (HiSCR – Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; az összes tályog és gyulladásos góc számának legalább 50%-os csökkenése, a tályogok és váladékozó fistulák számának növekedése nélkül, a vizsgálat megkezdéséhez képest). A HS-sel összefüggő bőrfájdalom csökkenését egy numerikus skála segítségével értékelték azoknál a betegeknél, akik a 11 pontos skálán 3 vagy magasabb kiindulási pontszámmal léptek be a vizsgálatba.

A 12. héten jelentősen nagyobb volt az aránya azoknak a Humira-val kezelt betegeknél a placebót kapó betegekhez képest, akik elérték a HiSCR-t. A 12. héten a HS-II vizsgálatban résztvevő betegek jelentősen nagyobb arányánál tapasztalták a HS-sel összefüggő bőrfájdalom klinikailag jelentős csökkenését (lásd 19. táblázat). A Humira-val kezelt betegeknél a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

19. táblázat: Hatékonysági eredmények a 12. héten, HS-I és II vizsgálat

	HS-I vizsgálat		HS-II vizsgálat	
	Placebo	Humira 40 mg hetente	Placebo	Humira 40 mg hetente
Hidradenitis suppurativa klinikai válasz (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥30%-os bőrfájdalom csökkenés ^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 versus placebo				
^a Az összes randomizált betegnél.				
^b Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HS-sel összefüggő bőrfájdalom értéke ≥ 3 a 0-10-ig terjedő Numerikus skála alapján: 0 = nincs bőrfájdalom, 10 = olyan súlyos bőrfájdalom, amit csak el lehet képzelni.				

A minden héten 40 mg Humira adagolásán alapuló kezelés jelentősen lecsökkentette a tályogok és váladékozó fistulák romlásának kockázatát. A HS-I és HS-II vizsgálat első 12 hetében megközelítőleg kétszer annyi, a placebocsoportba tartozó betegnél tapasztaltak romló tályogokat (23,0% vs 11,4%) és váladékozó fistulák (30,0% vs 13,9%), mint a Humira csoport betegeinél.

A bőr-specifikus egészséggel kapcsolatos életminőségben bekövetkező számottevő javulást mutattak ki a placebóhoz képest a 12. héten a kiindulási értékéhez képest a Dermatológiai Élet Minőség Index-szel (DLQI; HS-I és HS-II vizsgálat), a beteg gyógyszeres kezeléssel való általános megelégedettségében a Kezelési Elégedettségi Kérdőív – gyógyszerelés részével (TSQM, HS-I és HS-II vizsgálatok) és a fizikai egészségben az SF-36 fizikai komponens összefoglaló pontszám által (HS-I vizsgálat).

Azoknál a betegeknél akik a 12. héten legalább részlegesen reagáltak a heti 40 mg Humira-ra, a 36. hétre a HiSCR arány magasabb volt azoknál, akik hetente folytatták a Humira alkalmazását, mint azoknál, akiknél az adagolás gyakorisága kéthetenkéntire csökkent, vagy akiknél abbahagyták a kezelést (lásd 20. táblázat).

20. táblázat: A HiSCR-t^b elérő betegek^a aránya a 24. és 36. héten a heti Humira adagolás megváltoztatása után a 12. héten

	Placebo (kezelés megszakítva) N = 73	Humira 40 mg minden 2. héten N = 70	Humira 40 mg hetente N = 70
24. hét	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. hét	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
^a Betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg Humira-ra a 12. hét után			
^b Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésének vagy a javulás hiányának protokollban meghatározott kritériumainak, leállították a kezelést, és nem reagálóknak számítottak.			

Azoknál a betegeknél, akik legalább részlegesen reagáltak a 12. héten, és akik folyamatos heti Humira terápiát kaptak, a HiSCR arány a 48. héten 68,3%, a 96. héten pedig 65,1% volt. A heti 40 mg Humira-val történő hosszabb távú kezelés során a 96. hétig nem azonosítottak új, biztonságossági eseményt.

Azoknál a betegeknél, akiknél a 12. héten leállították a Humira kezelést a HS-I és HS-II vizsgálatban, a HiSCR arány 12 héttel a 40 mg Humira heti adagolásának újbóli bevezetése után visszatért hasonló szintre, mint amit a leállítás előtt megfigyeltek (56,0%).

Crohn-betegség

A Humira biztonságosságát és hatásosságát több mint 1500, közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] $\geq 220 - \leq 450$) szenvedő betegnél értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálattal. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték; e szerek legalább egyikét a betegek 80%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat a CD I (CLASSIC I) és a CD II (GAIN) értékelt. A CD I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebokezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg Humira a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg Humira a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg Humira a 0. és 20 mg a 2. héten). A CD II vizsgálatban 325 beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg, illetve a 2. héten 80 mg Humira-val vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezelték. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CD III (CHARM) vizsgálat értékelt. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg dózissal, hetente 40 mg dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI ≥ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegektől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 21. táblázat a CD I és a CD II vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

21. táblázat
Klinikai remisszió és válasz indukciója
(a betegek százaléká)

	CD I vizsgálat: Infliximab-naív betegek			CD II vizsgálat: Infliximabbal már kezelt betegek	
	Placebo N = 74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Humira 160/80 mg N = 159
4. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték a Humira *versus* placebokezelés során regisztrált részarányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

* p < 0,001

** p < 0,01

A 160/80 mg, illetve a 80/40 mg dózisú indukciós kezelések után a 8. héten hasonló remissziós rátát regisztráltak; a 160/80 mg dózissal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elért, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 22. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF-antagonista-expozíciótól.

Az 56. hétre a placebohoz képest az adalimumab esetén statisztikailag szignifikánsan csökkent a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek száma.

22. táblázat
A klinikai remisszió és válasz fenntartása
(betegek százaléka)

	Placebo	40 mg Humira minden második héten	40 mg Humira hetente
26. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ Humira-val *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** $p < 0,02$ Humira-val *versus* placebóval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó Humira-kezelésben részesülők 43%-án, míg a placebokezelésben részesülők 30%-án jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. Ezek az eredmények amellett szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók részaránya (lásd 4.2 pont).

A CD I vizsgálat 117/276 betegét, míg a CD II és III vizsgálat 272/777 betegét követték nyílt adalimumab-kezelés alatt legalább 3 éven keresztül. Sorrendben 88, illetve 189 betegnél maradt fent a klinikai remisszió. Sorrendben 102 és 233 betegnél maradt fent a klinikai válasz (CR-100).

Életminőség

A CD I és a CD II vizsgálatban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegség-specifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket véletlenszerűen a Humira 80/40 mg, illetve Humira 160/80 mg csoportba soroltak be, a placebocsoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CD III vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban.

Colitis ulcerosa

A Humira többszörös adagjának biztonságosságát és hatásosságát értékelték közepesen súlyos-súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél (Mayo pontszám 6-12, endoszkópos alpontszám 2-3) ranandomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokban.

Az UC-I vizsgálatban 390, korábban TNF-antagonista kezelésben nem részesült beteget randomizáltak 3 csoportba: az egyik csoport a 0. és 2. héten placebót kapott, a másik csoport a 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg Humira-t, míg a harmadik csoport a 0. héten 80 mg, a 2. héten pedig 40 mg Humira-t kapott. A 2. hét után a betegek mindkét adalimumab karon kéthetenként 40 mg Humira-t kaptak. A klinikai remissziót (meghatározás szerint a Mayo pontszám legfeljebb 2 és egyik endoszkópos alpontszám sem nagyobb mint 1) a 8. héten értékelték.

Az UC-II vizsgálatban 248 beteg kapott 160 mg Humira-t a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten, majd ezt követően 40 mg-ot minden második héten, míg 246 betegnek placebót adtak. A klinikai eredményeket a 8. héten a remisszió indukciójára vonatkozóan, az 52. héten a remisszió fenntartására vonatkozóan értékelték.

A 160/80 mg indukciós Humira-kezelésben részesülő betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékban mutattak klinikai remissziót a 8. héten a placebohoz képest az UC-I vizsgálatban (sorrendben 18%, illetve 9%, $p = 0,031$) és az UC-II vizsgálatban (sorrendben 17%, illetve 9%, $p = 0,019$). Az UC-II vizsgálatban azok közül a Humira-val kezelt betegek közül, akik a 8. héten remisszióban voltak, az 52. héten 21/41 (51%) volt remisszióban.

Az UC-II vizsgálatban részt vevő teljes betegpopuláció eredményeit a 23. táblázat mutatja.

23. táblázat
UC-II vizsgálatban a klinikai válasz, remisszió és nyálkahártya gyógyulás aránya
(betegek százalékában)

	Placebo	Humira 40 mg kéthetente
52. hét	N = 246	N = 248
Klinikai válasz	18%	30%*
Klinikai remisszió	9%	17%*
Nyálkahártya gyógyulás	15%	25%*
Szteroidmentes remisszió legalább 90 napig ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
8. és 52. hét		
Fenntartott válasz	12%	24%**
Fenntartott remisszió	4%	8%*
Fenntartott nyálkahártya gyógyulás	11%	19%*

Klinikai remisszió: Mayo pontszám ≤ 2 és alpontszám > 1 ;

Klinikai válasz: a Mayo pontszám kiindulási értékéhez viszonyított ≥ 3 pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése, és a rectalis vérzés alpontszámának [rectal bleeding subscore; RBS] ≥ 1 csökkenése vagy az abszolút RBS-érték 0 vagy 1;

* $p < 0,05$ Humira-val versus placeboval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** $p < 0,001$ Humira-val versus placeboval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a Azok közül a betegek közül, akik a vizsgálat megkezdésekor kortikoszteroidot kaptak

Azok közül a betegek közül, akiknél kialakult a válasz a 8. hétig, az 52. hétig 47%-nál alakult ki válasz, 29% remisszióban volt, 41%-nál tapasztaltak nyálkahártya gyógyulást, és 20% volt legalább 90 napja szteroidmentes remisszióban.

Az UC-II vizsgálatban résztvevő betegek kb. 40%-ánál a korábbi TNF-elleni kezelés (infiximab) eredménytelen volt. Ezen betegeknél az adalimumab-kezelés kevésbé volt hatékony, mint a korábban TNF-elleni kezelésben nem részesült betegek esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi TNF-elleni kezelés eredménytelen volt, az 52. hétre a placebót kapók 3%-a, az adalimumab-kezelésben részesülők 10%-a ért el remissziót.

Az UC-I és UC-II vizsgálatban résztvevő betegeknek lehetőségük volt átlépni egy nyílt, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatba (UC-III). Három év adalimumab-kezelést követően a betegek 75%-a (301/402) maradt klinikai remisszióban a részleges Mayo pontszám alapján.

Hospitalizációs arányok

Az UC-I és UC-II vizsgálatok 52 hete alatt alacsonyabb hospitalizációs arányokat (bármely okból bekövetkező hospitalizációt és az UC-vel összefüggő hospitalizációt) figyeltek meg az adalimumab-kezelésben részesülő karon, mint a placebo-karon. Az adalimumab-kezelési csoportban a bármely okból bekövetkező hospitalizáció értéke 0,18/betegév volt, ezzel szemben a placebocsoportban 0,26/betegév volt. Az UC-vel összefüggő hospitalizáció 0,12/betegév volt az adalimumab-kezelési csoportban, és 0,22/betegév volt placebocsoportban.

Életminőség

Az UC-II vizsgálatban az adalimumab-kezelés a Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) pontszám javulását eredményezte.

Uveitis

A Humira biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknél (az zolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárásra kerültek), két randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót vagy 80 mg Humira-t kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg Humira követett. Egy nem biológiai immunszuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

Az UV I vizsgálatban 217, kortikoszteroid-kezelés (napi 10-60 mg prednizon *per os*) ellenére aktív uveitisben szenvedő beteget értékelték. Minden beteg két hétig napi 60 mg prednizont kapott a vizsgálat kezdetekor, melyet kötelező fokozatos dóziscsökkentés követett, ami a 15. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő olyan beteget értékelték, akik hosszú távú kortikoszteroid-kezelést (napi 10-35 mg prednizon *per os*) igényeltek a vizsgálat megkezdésekor betegségük egyensúlyban tartásához. A betegek később kötelező, fokozatos dóziscsökkentésen estek át, ami a 19. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelensége definíció szerint egy többkomponensű kimenetel, mely az alábbi komponensekből tevődött össze: gyulladásos chorioretinalis és/vagy gyulladásos retinalis vascularis léziók, elülső csarnoki sejtszint, üvegtesti homály mértéke és a legjobb korrigált látásélesség.

Az UV I és az UV II vizsgálatot befejező betegek alkalmasak voltak egy nem kontrollos, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatba való beválasztásra, melyet eredetileg 78 hetesre terveztek. A betegek a 78. héten túl is kaphatták a vizsgálati gyógyszert, egészen addig, amíg jogosulttá váltak a Humira-ellátásra.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták a Humira-val kezelt betegeknél, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 24. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta a Humira korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 2. ábra).

24. táblázat
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő az UV I és UV II vizsgálatban

Elemzés Kezelés	N	Eredmény- telenség N (%)	Eredménytelen- ségig eltelt idő mediánja (hónap)	Relatív hazárd ^a (HR)	HR ^a 95%-os CI	P-érték ^b
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 6. héten vagy azt követően az UV I vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 2. héten vagy azt követően az UV II vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NB ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

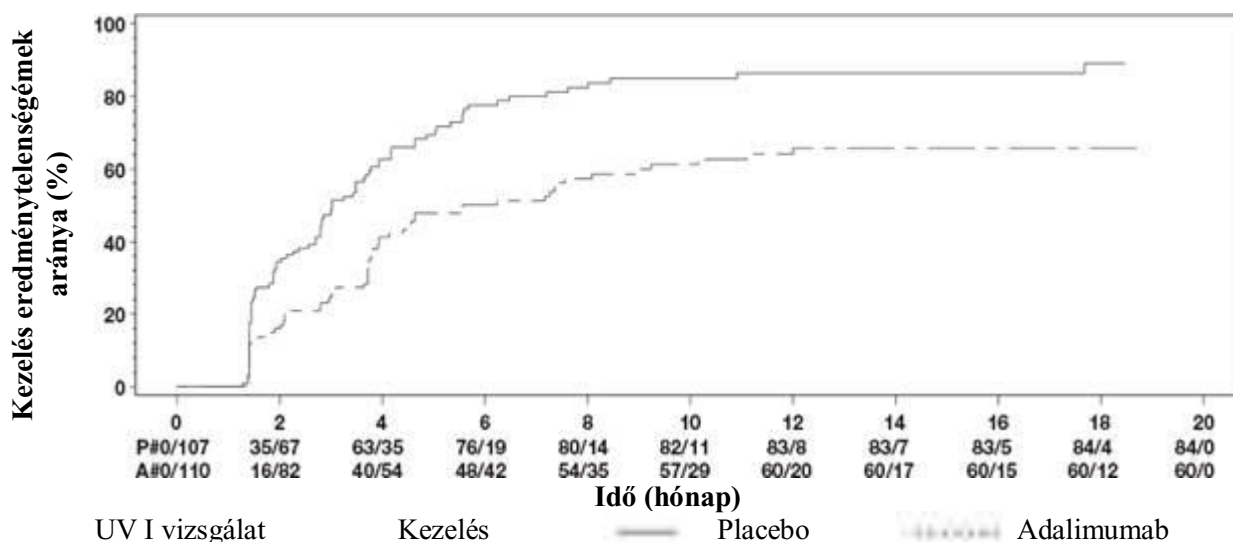
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) vagy a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzorálták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

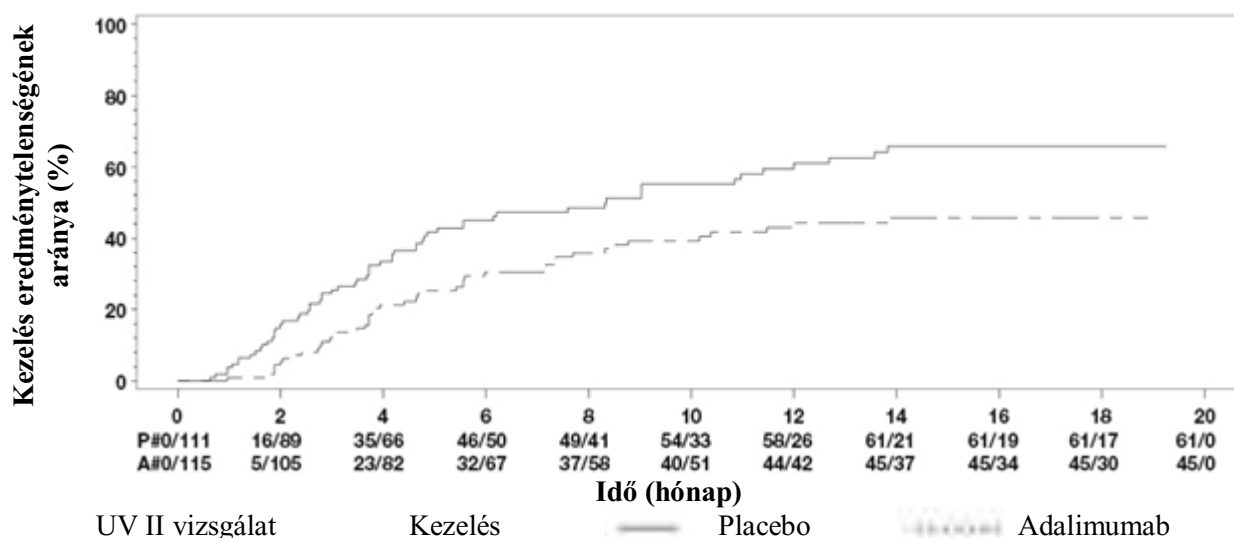
^a az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke (arányos hazárd regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve).

^b lograng-próbából meghatározott 2-oldalas P-érték.

^c NB = nem becsülhető. A veszélyeztetett betegek kevesebb mint felénél történt esemény.

2. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat) bemutató Kaplan-Meier görbék





Megjegyzés: P# = Placebo (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma); A# = HUMIRA (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma).

Az UV I vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg az adalimumab javára a placebohoz képest a kezelés eredménytelenségének valamennyi komponensét tekintve. Az UV II vizsgálatban csak a látásélesség esetén figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget, de a többi komponens esetében is az adalimumab-kezelés számszerű előnye igazolódott.

Az UV I és UV II vizsgálat nem kontrolllos, hosszú távú kiterjesztésében résztvevő 424 beteg közül 60 bizonyult vizsgálatra alkalmatlannak (például adminisztratív eltérések miatt, vagy mert a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi alakultak ki náluk, szürkehályog-műtét vagy vitrektómia következtében), és került kizárára a hatásosság elsődleges elemzéséből. A 364 vizsgálatban maradó beteg közül 269 értékelésre alkalmas beteg (74%) érte el a 78 hetet a nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés során. A megfigyelt adatok elemzése alapján 216 beteg (80,3%) volt nyugalmi állapotban (aktív gyulladásos elváltozás nélkül, elülső csarnoki sejszint $\leq 0,5+$, üvegtesti homály mértéke $\leq 0,5+$), napi folyamatos $\leq 7,5$ mg szteroid dózis mellett, és 178 beteg (66,2%) szteroidkezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (kevesebb mint 5 értéket romlott) a szemek 88,6%-a esetében a 78. héten. A 78. hetet követően az adatok általában konzisztensek voltak ezekkel az eredményekkel, de a bevont betegek száma ez után az idő után csökkent. Összességében a vizsgálatot abbahagyó betegek 18%-a mellékhatások, 8%-a az adalimumab-kezelésre adott elégtelen válasz miatt hagyta abba a kezelést.

Életminőség

A betegek által jelentett, látásfunkcióval összefüggő kimenetelt mindkét vizsgálatban a NEI VFQ-25 (National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőíve) felhasználásával mérték fel. A Humira számszerű előnyt mutatott az alpontok többségében, és statisztikailag szignifikáns átlagos különbség mutatkozott a megszokott látás, szemfájdalom, közellátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban, és a megszokott látás és mentális egészség vonatkozásában az UV II vizsgálatban. A látással összefüggő hatások közül nem mutatott számszerű előnyt a Humira a színlátás vonatkozásában az UV I vizsgálatban és a színlátás, a perifériás látás és a közellátás vonatkozásában az UV II vizsgálatban.

Immunogenitás

Adalimumab-ellenes antitestek képződése az adalimumab clearance-ének növekedésével és a hatásosságának csökkenésével jár. Az adalimumab-ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások előfordulása között nincs nyilvánvaló összefüggés.

A reumatoid arthritis I, II és III vizsgálatban a betegeknek több időpontban vizsgálták az adalimumab-ellenes antitestek jelenlétét a 6 – 12 hónapos időszak folyamán. A pivotális vizsgálatokban adalimumab-ellenes antitesteket az adalimumabbal kezelt betegek 5,5%-ánál (58/1053) észleltek, szemben a placebo csoportban észlelt 0,5%-kal (2/370). Az egyidejűleg metotrexát-kezelésben nem részesült betegeknek az incidencia 12,4% volt, szemben a 0,6%-os incidenciával azoknál, akiknél az adalimumabot a metotrexát-kezeléssel kombinációban alkalmazták.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4-17 éves, adalimumabbal kezelt betegek körében 15,8%-nál (27/171) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket. Azoknál a betegeknek, akik nem kaptak egyidejűleg metotrexátot, az incidencia 25,6% (22/86) volt, szemben az 5,9%-kal (5/85), amikor az adalimumabot a metotrexát-kezelés mellett alkalmazták. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 - <4 év közötti vagy 4 éves és a feletti, 15 kg alatti betegek 7%-ánál (1/15) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket, és egy beteg részesült egyidejű metotrexát-kezelésben.

Enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő, adalimumabbal kezelt betegek 10,9%-ánál (5/46) azonosítottak adalimumab-ellenes antitesteket. Azoknál a betegeknek, akik nem kaptak egyidejűleg metotrexátot, az incidencia 13,6% (3/22) volt, szemben a 8,3%-kal (2/24), amikor az adalimumabot a metotrexát-kezelés mellett alkalmazták.

Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek esetében 376 közül 38 adalimumabbal kezelt betegben (10%) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket. Metotrexátot egyidejűleg nem kapó betegeknek az incidencia 13,5% volt (24/178), az adalimumabot a metotrexát mellé kiegészítésként kapóknál észlelt 7%-kal (14/198) szemben.

A spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek esetében 204 közül 17 adalimumabbal kezelt betegben (8,3%) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket. Metotrexátot egyidejűleg nem kapó betegeknek az incidencia 8,6% volt (16/185 beteg), az adalimumabot a metotrexát mellé kiegészítésként kapóknál észlelt 5,3%-kal (1/19) szemben.

A röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek esetében 152 közül 8, folyamatosan adalimumabbal kezelt betegnek (5,3%) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket.

A 269, Crohn-betegségben szenvedő beteg közül 7 (2,6%) és 487, colitis ulcerosában szenvedő beteg közül 19 (3,9%) szérumban mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket.

Psoriasisos felnőtt betegek körében 77/920 adalimumab-monoterápiával kezelt beteg esetében (8,4%) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket.

Azoknál a hosszú időn át adalimumab-monoterápiát kapó, plakkos psoriasisos felnőtt betegeknek, akik részt vettek a kezelés abbahagyását, majd újrakezdését értékelő vizsgálatban, az újrakezdést követően az adalimumab-ellenes antitestek aránya (482 beteg közül 11; 2,3%) hasonló volt a kezelés abbahagyása előtti arányhoz (590 beteg közül 11; 1,9%).

Gyermekekori psoriasisban szenvedő 0,8 mg/ttkg adalimumab-monoterápiával kezelt betegek 13%-ánál (5/38 betegnek) azonosítottak adalimumab-ellenes antitesteket.

A közepesen súlyos, súlyos hidradenitis suppuratívában szenvedő, adalimumabbal kezelt betegek 10,1%-ánál (10/99 betegnek) azonosítottak adalimumab-ellenes antitesteket.

Közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknek az adalimumab-ellenes antitest kialakulásának aránya adalimumabot kapó betegeknek 3,3% volt.

A nem fertőzőes eredetű uveitisben szenvedő, adalimumabbal kezelt felnőtt betegek 4,8%-ánál (12/249) azonosítottak adalimumab-ellenes antitesteket.

Közepesen súlyos – súlyos aktivitású gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosában szenvedő betegeknek az adalimumab elleni antitestek kialakulásának aránya az adalimumabbal kezelt betegeknek 3% volt.

Az immunogenitási vizsgálatok termékspecifikusak, így az antiteststráták összehasonlítása más termékekével nem helyes.

Gyermekek és serdülők

Juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA)

A Humira biztonságosságát és hatásosságát két vizsgálatban (pJIA I és II) értékelték aktív polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő gyermekeknél, akiknél a JIA kezdeti formája eltért (leggyakrabban rheumatoid faktor pozitív vagy negatív polyarthritis és extendált oligoarthritis fordult elő).

pJIA I

A Humira biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálatban értékelték 171 (4 – 17 éves) polyarticularis JIA-ban szenvedő gyermeknél. A nyílt elrendezésű bevezető fázisban (open-label lead in phase, OL LI) a betegeket két csoportba sorolták: MTX (metotrexát)-kezelést kapó, illetve MTX-tal nem kezelt csoportba különítették el. A nem-MTX csoportba azok a betegek tartoztak, akik korábban még nem részesültek MTX-kezelésben (naive), vagy a vizsgálati gyógyszer alkalmazása előtt legalább két héttel abbahagyták a MTX-kezelésüket. A betegeknél továbbra is stabil dózisokban alkalmaztak nem szteroid gyulladásgátlókat és/vagy prednizont ($\leq 0,2$ mg/ttkg/nap vagy maximum 10 mg/nap) kaptak. Az OL LI szakaszban minden beteg 24 mg/m², legfeljebb 40 mg Humira-t kapott kéthetente, 16 héten keresztül. A betegek életkor szerinti megoszlását és az OL LI szakaszban kapott legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózist a 25. táblázat mutatja.

25. táblázat

A betegek megoszlása az életkor szerint és az OL LI szakaszban kapott adalimumab-dózis

Korcsoport	A betegek száma a kiindulási időpontban n (%)	A legkisebb, medián, illetve legnagyobb dózis
4 – 7 év	31 (18,1)	10, 20, ill. 25 mg
8 – 12 év	71 (41,5)	20, 25, ill. 40 mg
13 – 17 év	69 (40,4)	25, 40, ill. 40 mg

Azok a betegek, akik 16. héten Pediátriai ACR 30 választ mutattak, alkalmasak voltak arra, hogy véletlenszerűen besorolják őket a kettős vak (DB) fázisba, melyben minden második héten 24 mg/m², de legfeljebb 40 mg Humira-t vagy placebót kaptak további 32 héten át, vagy a betegség fellángolásáig. A betegség fellángolásának kritériumait a következőképpen határozták meg: a 6 Pediátriai ACR-alapkritérium közül 3 vagy több esetében legalább 30%-os romlás a kiindulási állapothoz képest, legalább 2 vagy több aktív ízület megléte, és a 6 kritérium közül legfeljebb 1-ben észlelhető 30%-nál nagyobb mértékű javulás. A 32. hét után vagy a betegség fellángolása esetén a betegek alkalmasak voltak arra, hogy beválasszák őket a nyílt kiterjesztéses fázisba.

26. táblázat
Pediátriai ACR 30 válasz a JIA-vizsgálatban

Betegcsoport	MTX-tal kezelt		MTX-tal nem kezelt	
Szakasz				
OL-LI, 16 hét				
Ped ACR 30 válasz (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Hatásossági végpontok				
Kettős vak, 32 hét	Humira/ MTX (N = 38)	Placebo/ MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	Placebo (N = 28)
A betegség fellángolása a 32 hét végén ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
A betegség fellángolásáig eltelt medián időtartam	> 32 hét	20 hét	> 32 hét	14 hét

^a A 48. heti Pediátriai ACR 30/50/70 válaszok szignifikánsan magasabbak, mint a placebóval kezelt betegeknél kapott értékek

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Azok közül, akiknél terápiás válasz alakult ki a 16. héten (n = 144), a Pediátriai ACR 30/50/70/90 válaszok a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár 6 éven át fennmaradtak azoknál, akik Humira-t kaptak a vizsgálat teljes ideje alatt. Összesen 19 beteget kezeltek 6 évig vagy ennél hosszabb ideig, közülük 11-en tartoztak a 4 – 12 évesek, míg 8-an a 13 – 17 évesek kiindulási korcsoportjába.

A Humira és MTX kombinációjával kezeltéknél az összesített terápiás válaszok általában jobbak voltak és kevesebb betegnél alakultak ki antitestek, mint azoknál, akik a Humira-t önmagában kapták. Ezeket az eredményeket figyelembe véve a Humira alkalmazása MTX-kombinációban, illetve monoterápiaként olyan betegeknél ajánlott, akiknél az MTX alkalmazása nem megfelelő (lásd 4.2 pont).

pJIA II

A Humira biztonságosságát és hatásosságát egy nyílt, multicentrikus vizsgálatban értékelték, amelyet 32 olyan gyermek bevonásával végeztek (életkoruk 2 - <4 év vagy 4 év és a feletti, testtömegük <15 kg volt), akik közepesen súlyos vagy súlyos, aktív pJIA-ban szenvedtek. A betegek 24 mg/ testfelszín m², kéthetente legfeljebb 20 mg egyszeri adag Humira-t kaptak sc. injekció formájában legalább 24 hétig. A vizsgálat alatt a legtöbb betegnél alkalmaztak kísérő MTX-ot, néhány betegnél pedig kortikoszteroidok vagy nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID) alkalmazásáról számoltak be.

A Pediátriai ACR 30 válasz a 12. héten 93,5% volt, a 24. héten pedig 90,0% volt a megfigyelt adatok elemzése alapján. A Pediátriai ACR 50/70/90 választ elérő betegek aránya a 12. héten 90,3%/61,3%/38,7%, a 24. héten 83,3%/73,3%/36,7% volt. Azok közül, akiknél terápiás válasz (Pediátriai ACR 30) alakult ki a 24. héten (n = 27 a 30 betegből), a Pediátriai ACR 30 válasz a nyílt kiterjesztéses szakaszban akár 60 hétig fennmaradt azoknál, akik Humira-t kaptak ebben az időszakban. Összesen 20 beteget kezeltek 60 hétig vagy ennél hosszabb ideig.

Enthesitis-asszociált arthritis

A Humira biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, amelyet 46 olyan beteg bevonásával végeztek (életkoruk 6-17 év), akik közepesen súlyos enthesitis-asszociált arthritisben szenvedtek. A betegek vagy 24 mg/testfelszín m², kéthetente

legfeljebb 40 mg Humira-t vagy placebót kaptak 12 hétig. A kettős vak szakaszt egy nyílt szakasz követte, ami alatt a betegek 24 mg/testfelszín m², kéthetente legfeljebb 40 mg subcutan Humira-t kaptak további 192 hétig. Az elsődleges végpont a kiindulási értékek és a 12. heti értékek közötti százalékos változás volt az aktív arthritises ízületek számában (ahol a duzzanatot nem az ízületi deformitás okozza vagy olyan ízület, amelynek mozgása korlátozott és fájdalmas és/vagy duzzadt). Az elsődleges végpont teljesült, a Humira-csoportban az átlagos százalékos változás (csökkenés) -62,6% (medián százalékos változás -88,9%) volt, a placebocsoportban pedig -11,6% (medián százalékos változás -50,0%) volt. Az aktív arthritises ízületek számának javulása a Humira-csoportban a 31 betegből a vizsgálatban maradó 26-nál (84%) megmaradt a nyílt szakaszban a 156. hétig. Bár statisztikailag nem szignifikáns, de a betegek többsége klinikai javulást mutatott a másodlagos végpontok tekintetében is, pl. az enthesitis által érintett részek számában, az érzékeny ízületek számában, a duzzadt ízületek számában, a pediátriai ACR 50 válaszbán és a pediátriai ACR 70 válaszbán.

Gyermekkori plakkos psoriasis

A Humira hatásosságát egy randomizált, kettős vak, kontrolllos vizsgálattal értékelték, amelyet 114 olyan, 4 évnél idősebb, súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermek (az orvos által végzett globális értékelés [Physician's Global Assessment, PGA] szerint ≥ 4 , vagy $> 20\%$ -os testfelületi érintettség, vagy $> 10\%$ -os testfelületi érintettség nagyon vastag elváltozásokkal, vagy psoriasisos terület és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 20 , vagy PASI ≥ 10 klinikailag jelentős arc-, genitális vagy kézfej/lábfej-érintettséggel) bevonásával végeztek, akiknél a helyi kezelés és fényterápia vagy a fototerápia hatástalan volt.

A betegek 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg), 40 mg/ttkg (legfeljebb 20 mg) Humira-t kaptak kéthetente vagy 0,1-0,4 mg/ttkg (legfeljebb 25 mg) metotrexátot hetente. Tizenhat hetes kezelés után több, 0,8 mg/ttkg Humira-ra randomizált beteg mutatott pozitív hatásossági választ (pl. PASI 75), mint a kéthetente 0,4 mg/ttkg Humira-val vagy metotrexáttal kezelt betegek.

**27. táblázat: Gyermekkori plakkos psoriasis
Hatásossági eredmények a 16. héten**

	MTX ^a N = 37	Humira 0,8 mg/ttkg kéthetente N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: tiszta/minimális ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)
^a MTX = metotrexát		
^b P = 0,027, Humira 0,8 mg/ttkg vs. MTX		
^c P = 0,083, Humira 0,8 mg/ttkg vs. MTX		

Azoknál a betegeknél, akik elérték a PASI 75 és a PGA szerinti tiszta vagy minimális értéket, felfüggesztették a kezelést legfeljebb 36 hétre, és az állapotuk romlását monitorozták (pl. a PGA-érték rosszabbodását legalább 2 értékkel). Majd további 16 héten át a betegeket kéthetente 0,8 mg/ttkg adalimumabbal kezelték, és az ez alatt megfigyelt válaszerőtekek hasonlóak voltak az előzőleg végzett kettős vak vizsgálathoz: 78,9%-nál alakult ki PASI 75 válasz (19 betegből 15) és 52,6%-nál alakult ki PGA szerinti tiszta vagy minimális (19 betegből 10) válasz.

A vizsgálat nyílt szakaszában a PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális érték legfeljebb további 52 hétig fennmaradt új biztonsági esemény nélkül.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa

A Humira-val nem folytattak klinikai vizsgálatokat HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknél a felnőtt HS betegeknél mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy betegség lefolyása, a kórélettan és a gyógyszer hatása lényegében megegyezik a felnőtteknél észlelttel

az azonos expozíciós szinteken. A serdülőkori HS-ben ajánlott adalimumab adag biztonságosságának alapja az adalimumab keresztindikációs biztonságossági profilja mind a felnőtt, mind gyermekgyógyászati betegeknél, azonos vagy gyakoribb adagolás mellett (lásd 5.2 pont).

Gyermekekori Crohn-betegség

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták az indukciós és fenntartó Humira-kezelés hatásosságát és biztonságosságát testtömegre illesztett dózisokkal (< 40 kg vagy ≥ 40 kg) 192, 6-17 éves korú (bezárólag), közepesen súlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekeknél, amely a definíció szerint PCDAI (Gyermekekori Crohn-betegség Aktivitási Index)-pontszám > 30 esetén állt fenn. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek nem reagáltak a CD hagyományos kezelésére (beleértve egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulátort). Az infliximab hatásának megszűnése vagy az arra kialakuló intolerancia a kórtörténetben megengedett volt.

Minden beteg nyílt indukciós kezelést kapott a kiindulási testtömegnek megfelelő dózisban: a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg a legalább 40 kg testtömegű betegeknél, valamint 80 és 40 mg a 40 kg alatti testtömegű betegeknél.

A 4. héten a betegeket az aktuális testtömegük alapján Alacsony dózisú vagy Standard dózisú fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (28. táblázat).

28. táblázat
Fenntartó kezelési séma

A beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg kéthetente	20 mg kéthetente
≥ 40 kg	20 mg kéthetente	40 mg kéthetente

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. hétre elért remisszió volt, amely a definíció szerint a PCDAI-pontszám ≤ 10 .

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI-pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 29. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 30. táblázat tartalmazza.

29. táblázat Gyermekekori CD Vizsgálat PCDAI Klinikai remisszió és válasz			
	Standard dózis 40/20 mg kéthetente N = 93	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente N = 95	p-érték*
26. hét			
Klinikai remisszió	38,7%	28,4%	0,075
Klinikai válasz	59,1%	48,4%	0,073
52. hét			
Klinikai remisszió	33,3%	23,2%	0,100
Klinikai válasz	41,9%	28,4%	0,038
* p-érték a Standard dózis <i>versus</i> az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.			

30. táblázat Gyermeckori CD Vizsgálat Kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula-remisszió			
	Standard dózis 40/20 mg kéthetente	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente	p-érték ¹
Kortikoszteroidok felfüggesztése	N = 33	N = 38	
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
Immunmodulátorok felfüggesztése²	N = 60	N = 57	
52. hét	30,0%	29,8%	0,983
Fistula-remisszió³	N = 15	N = 21	
26. hét	46,7%	38,1%	0,608
52. hét	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-érték Standard dózis *versus* az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.

² Az immunszuppresszív kezelést csak a 26. héten vagy azt követően lehetett felfüggeszteni a vizsgáló orvos megítélése alapján, ha a beteg teljesítette a klinikai válasz kritériumait.

³ Meghatározás szerint valamennyi, a vizsgálat megkezdésekor váladékozó fistula záródása legalább 2 egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával.

Mindkét kezelési csoportban a testtömegindex és a növekedési sebesség kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns emelkedését (javulását) észlelték a 26. és az 52. héten.

Mindkét kezelési csoportban az életminőségi paraméterek (köztük az IMPACT III-t) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is megfigyelték.

A gyermeckori CD vizsgálatból 100 beteg (n = 100) egy további, nyílt elrendezésű, hosszú távú vizsgálatban vett részt. Az 5 évig tartó adalimumab-kezelés után, a vizsgálatban továbbra is részt vevő 50 beteg 74,0%-ánál (37/50) fennmaradt a klinikai remisszió, és 92%-uk (46/50) adott PCDAI szerinti klinikai választ.

Gyermekek- és serdülőkori colitis ulcerosa

A Humira biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, 93, közepesen súlyos – súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő (Mayo-pontszám 6–12, endoszkópiás alpontszám 2–3, amelyet központilag értékelt endoszkópiával igazoltak), 5–17 éves gyermeknél és serdülőnél, akik nem adtak megfelelő terápiás választ a hagyományos terápiára vagy intolerancia lépett fel azokkal szemben. A vizsgálatban részt vevő betegek körülbelül 16%-ánál sikertelen volt a korábbi anti-TNF-kezelés. Azok a betegek, akik a bevonáskor kortikoszteroidot kaptak, a 4. hét után fokozatosan csökkenthették a kortikoszteroid-kezelést.

A vizsgálat indukciós periódusában 77 beteget randomizáltak kettős vak Humira-kezelésre 3:2 arányban a következő kezelési karokra: így indukciós dózisként a 0. és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg) és a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) adagot; vagy a 0. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), az 1. héten placebót és a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) dózist kaptak. Mindkét csoport 0,6 mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) dózist kapott a 4. és a 6. héten. A vizsgálati elrendezés módosítását követően az indukciós periódusba bevont további 16 beteg nyílt elrendezésben kapta a Humira-kezelést: a 0. héten és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) indukciós dózissal kezdve.

A 8. héten 62, a részleges Mayo-pontszám (PMS) szerint klinikai választ mutató (a kiinduláshoz képest a PMS ≥ 2 pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése) beteget randomizáltak egyenlő arányban kettős vak Humira fenntartó kezelésre: hetente adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózissal, vagy minden második héten adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózissal. A vizsgálati elrendezés módosítását megelőzően további 12, PMS szerint klinikai választ mutató beteget placebóra randomizáltak, de őket nem vették be a hatásosságot megerősítő elemzésbe.

A betegség fellángolását a PMS legalább 3 pontos (a 8. héten 0–2-es PMS pontszámú betegeknél), legalább 2 pontos (a 8. héten 3–4-es PMS pontszámú betegeknél) vagy legalább 1 pontos (a 8. héten 5–6-os pontszámú betegeknél) növekedésével határozták meg.

Azokat a betegeket, akiknél a 12. héten vagy azt követően teljesült a betegség fellángolásának kritériuma, 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) ismételt indukciós dózisra vagy 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) dózisra randomizálták, majd a továbbiakban őket a számukra meghatározott fenntartó adagolási sémával kezelték.

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges kompozit végpontjai a következők voltak: a PMS szerinti klinikai remisszió ($PMS \leq 2$, és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) a 8. héten, és az FMS szerinti (Full Mayo Score) (meghatározva: Mayo-pontszám ≤ 2 , és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) klinikai remisszió az 52. héten azoknál a betegeknél, akik a 8. héten PMS szerinti klinikai választ értek el.

A PMS szerinti klinikai remisszió arányát a 8. héten a Humira kettős vak indukciós csoport mindegyikében lévő betegeknél a 31. táblázat mutatja be.

31. táblázat: A PMS szerint klinikai remisszió 8 hét alatt

	Humira^a Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten N=30	Humira^{b, c} Legfeljebb 160 mg a 0. és az 1. héten N=47
Klinikai remisszió	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Humira 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten ^b Humira 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten ^c Nem tartalmazza a nyílt elrendezésű Humira indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten 1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten 2. megjegyzés: A 8. héten hiányzó értékek esetén úgy tekintették, hogy a betegek nem teljesítették a végpontot		

Az 52. héten értékelték az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai választ (a Mayo Score ≥ 3 pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése a kiindulási értékhez képest) a 8. héten választ mutatóknál, a nyálkahártya gyógyulást (Mayo endoszkópiás alpontszám ≤ 1) a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten remisszióban lévő betegeknél, valamint az FMS szerinti kortikoszteroidmentes remisszióban lévők arányát a 8. héten választ mutatóknál azoknak a betegeknek körében, akik kettős vak elrendezésben kéthetente legfeljebb 40 mg/hét (0,6 mg/ttkg) és hetente legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózis Humira-t kaptak (32. táblázat).

32. táblázat: Hatásossági eredmények az 52. héten

	Humira^a Legfeljebb 40 mg kéthetente N=31	Humira^b Legfeljebb 40 mg hetente N=31
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinikai válasz a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Nyálkahártya-gyógyulás a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint remisszióban lévőknel	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikoszteroidmentes remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Humira 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) kéthetente ^b Humira 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) hetente Kiindulásnál egyidejűleg kortikoszteroidokat kapó betegeknel Megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre randomizáltak, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették		

A további feltáró hatásossági végpontok között szerepelt a klinikai válasz a gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa aktivitási indexe (PUCAI) (a PUCAI $\geq$ 20 pontos csökkenése a kiindulási értékhez viszonyítva) és a klinikai remisszió a PUCAI periódusonként (PUCAI < 10 pontos csökkenéseként definiálva) a 8. és az 52. héten (33. táblázat).

33. táblázat: Feltáró végpontok eredményei PUCAI szerint

	8. hét	
	Humira^a Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten N=30	Humira^{b,c} Legfeljebb 160 mg a 0. és az 1. héten N=47
Klinikai remisszió PUCAI szerint	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinikai remisszió PUCAI szerint	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. hét	
	Humira^d Legfeljebb 40 mg kéthetente N=31	Humira^e Legfeljebb 40 mg hetente N=31
Klinikai remisszió PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinikai válasz PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^a Humira 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten

^b Humira 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten

^c Nem tartalmazza a Humira nyílt indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten

^d Humira 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) kéthetente

^e Humira 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) hetente

1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (maximum 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten

2. megjegyzés: Úgy ítélték meg, hogy a 8. héten hiányzó adatok esetén a betegek nem teljesítették a végpontokat

3. megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket randomizáltak ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre, az 52. hét végpontjain választ nem mutatónak tekintették

A fenntartó periódus alatt ismételt indukciós kezelést kapott, Humira-val kezelt betegek közül 2/6 (33%) ért el klinikai választ FMS szerint az 52. héten.

Életminőség

A kiindulási értékhez képest klinikailag jelentős javulást figyeltek meg az IMPACT III és a WPAI (gondozói munka produktivitás és aktivitásromlás) pontszámokban a Humira-val kezelt csoportoknál.

Az adalimumabbal kezelt csoportoknál a növekedési sebesség klinikailag jelentős mértékű növekedését (javulását) figyelték meg a kiindulási értékhez képest és a testtömeg-index klinikailag jelentős növekedését (javulását) a kiindulási értékhez képest azoknál az alanyoknál, akik a nagy, hetente adott legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózist kapták.

Gyermekkori uveitis

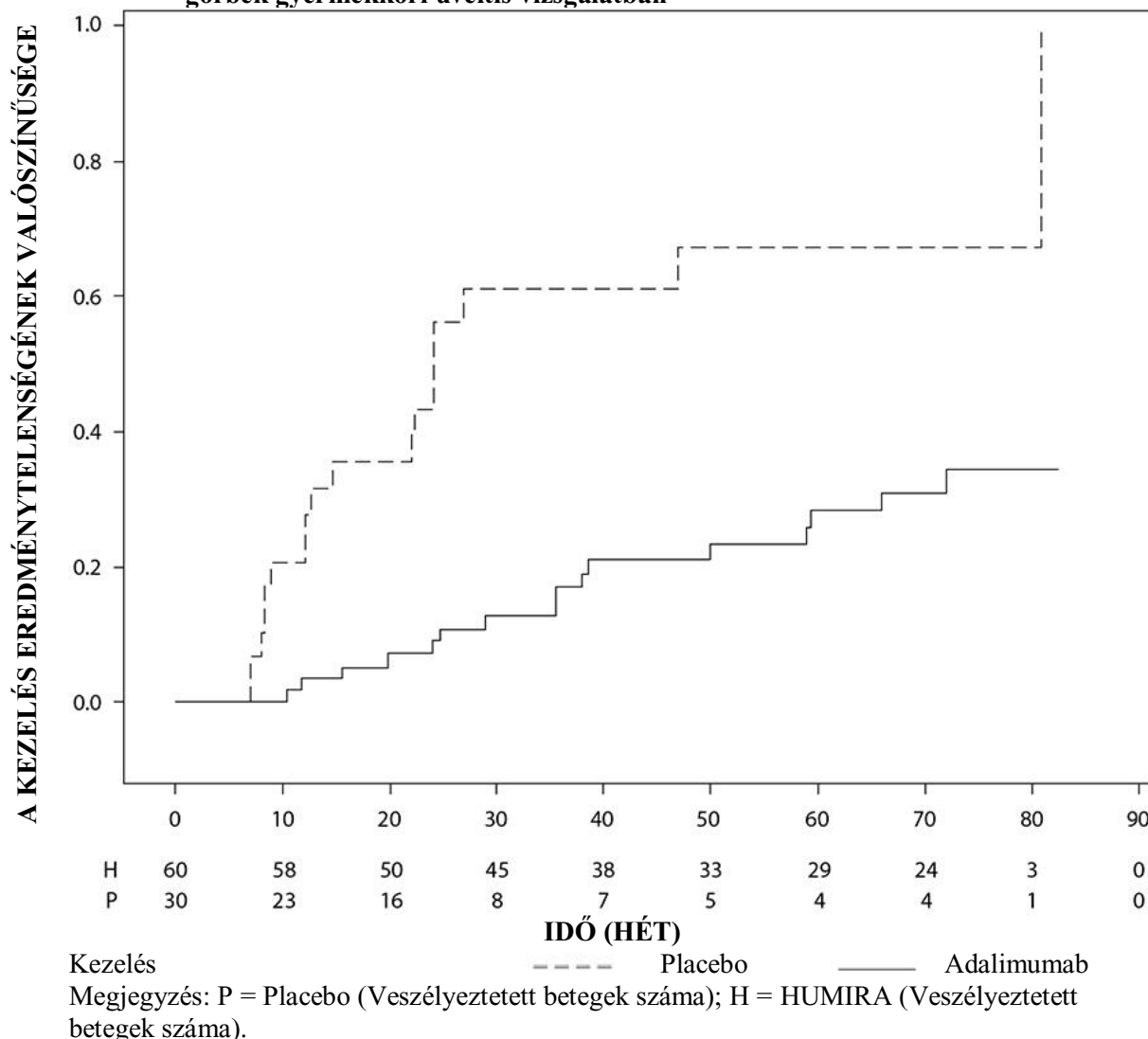
A Humira biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 - <18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 20 mg adalimumabot (30 kg testtömeg alatt), illetve 40 mg adalimumabot (legalább 30 kg-os testtömeg esetén) kaptak minden második héten a kezelés kezdetén alkalmazott metotrexát dózissal kombinálva.

Az elsődleges végpont a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelenségének kritériumai a szemgyulladás romlása, vagy tartós nem javulása, részleges javulás tartós szemészeti társbetegségek kialakulása mellett, vagy a szemészeti társbetegségek romlása, nem engedélyezett egyidejű gyógyszeralkalmazás, vagy a kezelés hosszabb ideig tartó felfüggesztése voltak.

Klinikai válasz

Az adalimumab szignifikánsan késleltette a kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a placebohoz képest (lásd 3. ábra, $p < 0,0001$, lograng-próba). A kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam 24,1 hét volt placebóval kezelt betegek esetén, míg az adalimumabbal kezelt betegek esetén a kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam nem volt becsülhető, mivel kevesebb mint a betegek felénél tapasztaltak kezelési eredménytelenséget. Az adalimumab szignifikánsan, 75%-kal csökkentette a kezelési eredménytelenség kockázatát a placebohoz képest, ahogy ezt a relatív házárd érték mutatja (HR = 0,25 [95%-os CI: 0,12; 0,49]).

3. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt bemutató Kaplan-Meier görbék gyermekkori uveitis vizsgálatban



5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

40 mg adag egyszeri subcutan beadását követően az adalimumab felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúcskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. Az adalimumab átlagos abszolút biohasznosulása 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/ttkg-tól 10 mg/ttkg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumkoncentráció az adaggal részarányos volt. 0,5 mg/ttkg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5-6 liter között változott, és az átlagos terminális felezési idő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumkoncentráció 31-96%-a volt.

Felnőtt rheumatoid arthritises (RA), metotrexáttal nem kezelt betegeknek minden második héten subcutan beadott 40 mg adalimumab után az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció megközelítőleg 5 mikrogramm/ml volt, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 mikrogramm/ml volt. A adalimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimális szérumkoncentrációja csaknem részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

A kéthetente 24 mg/m² (legfeljebb 40 mg) dózis subcutan alkalmazását követően a polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises (JIA) betegeknek, akiknek életkora 4 – 17 év volt, az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú (a 20.-tól a 48. hétig mért értékek) szérumszintje 5,6 ± 5,6 mikrogramm/ml (102% CV) volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexát nélkül alkalmazták, míg 10,9 ± 5,2 mikrogramm/ml (47,7% CV) a kiegészítő metotrexát-kezelés esetén.

Azoknál a polyarticularis JIA-ban szenvedő betegeknek, akiknek életkora 2 - <4 vagy 4 év és a feletti, testtömege <15 kg volt és 24 mg/m² dózisú adalimumabot kaptak, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció 6,0 ± 6,1 mikrogramm/ml (101% CV) volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexát nélkül alkalmazták és 7,9 ± 5,6 mikrogramm/ml (71,2% CV) volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

Azoknál a 6-17 éves, enthesitis-asszociált arthritisen szenvedő betegeknek, akik 24 mg/m² (maximum 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, a legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotban mért adalimumab-koncentráció (a 24. héten mérve) 8,8 ± 6,6 mikrogramm/ml volt, ha az adalimumabot együttadott metotrexát nélkül alkalmazták és 11,8 ± 4,3 mikrogramm/ml volt metotrexáttal kombinált terápia esetén.

A kéthetente 40 mg adalimumab subcutan alkalmazását követően a röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőtt betegeknek az átlagos (± SD) dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimális adalimumab-koncentráció 8,0 ± 4,6 µg/ml volt a 68. héten.

Psoriasisos felnőtt betegek esetében a legalacsonyabb egyensúlyi plazmakoncentráció átlagértéke 5 mikrogramm/ml volt a kéthetente 40 mg adalimumabbal végzett monoterápiás kezelés esetén.

Azoknál a krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknek, akik 0,8 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) dózisú adalimumabot kaptak subcutan minden második héten, az átlagos (± SD), dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimális adalimumab-koncentráció körülbelül 7,4 ± 5,8 mikrogramm/ml (79% CV) volt.

A hidradenitis suppurativában szenvedő felnőtt betegeknek a Humira 160 mg-os adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 7-8 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményezett a 2. és 4. héten. Megközelítőleg 8-10 mikrogramm/ml-es átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú minimális szérumszintet mértek a 12. héttől a 36. hétig, a hetente 40 mg adalimumab-kezelés alatt.

Az adalimumab expozícióját HS-ben szenvedő serdülőknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg, egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthesitis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. HS-ben szenvedő serdülőknél az ajánlott adag 40 mg minden második héten. Mivel az adalimumab expozícióját a testméret befolyásolhatja, a nagyobb testtömegű serdülőknél, vagy azoknál, akik nem megfelelően reagáltak a kezelésre, előnyös lehet, a dózis heti 40 mg-os, felnőtt adagra való növelése.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknek a Humira 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményezett az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg Humira-t adva az adalimumab minimális szérumszintje kb. 12 mikrogramm/ml-ot ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 mikrogramm/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknek, akik minden második héten 40 mg Humira-t kaptak fenntartó adagként.

Közepesen súlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknek és serdülőknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban Standard dózisú (40/20 mg minden második héten) vagy Alacsony dózisú (20/10 mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre

elért átlag ($\pm$ SD) maradék szérumszint-adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 6,6$ mikrogramm/ml volt a 40 kg-os, vagy annál nagyobb testtömegű betegeknek (160/80 mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknek (80/40 mg) ez az érték $10,6 \pm 6,1$ mikrogramm/ml volt.

Azoknak a betegeknek, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos ($\pm$ SD) maradék szérumszint-adalimumab-koncentráció a Standard dózissal kezelt csoportjában $9,5 \pm 5,6$ mikrogramm/ml, míg az Alacsony dózissal kezelt betegeknek $3,5 \pm 2,2$ mikrogramm/ml volt. Az átlagos maradék koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknek, akik kéthetenkénti adalimumab-kezelést kaptak az 52. hétig.

Azoknak a betegeknek, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerre emelték, az átlagos ($\pm$ SD) szérumszint-adalimumab-koncentráció az 52. héten $15,3 \pm 11,4$ mikrogramm/ml (40/20 mg hetente), illetve $6,7 \pm 3,5$ mikrogramm/ml (20/10 mg hetente) volt.

A colitis ulcerosában szenvedő betegeknek a Humira 160 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 12 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményez az indukció időszakában. Megközelítőleg 8 mikrogramm/ml minimális egyensúlyi szérumszintet mértek olyan colitis ulcerosában szenvedő betegeknek, akik minden második héten 40 mg Humira-t kaptak fenntartó adagként.

A colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknek és serdülőknél subcutan adott, testtömeg-alapú, kéthetente 0,6 mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) adagolás esetén az átlagos minimális egyensúlyi állapotú szérumszint-adalimumab-koncentráció $5,01 \pm 3,28$ mikrogramm/ml volt az 52. héten. Azoknak a betegeknek, akik hetente 0,6 mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kaptak, az átlagos ($\pm$ SD) minimális egyensúlyi állapotú szérumszint-adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 5,60$ mikrogramm/ml volt az 52. héten.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknek a 80 mg-os telítő adag a 0. héten, melyet minden második héten beadott 40 mg követ az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen 8-10 mikrogramm/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

Az adalimumab expozícióját gyermekeknek populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegségek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és entesis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. Nem állnak rendelkezésre klinikai expozíciós adatok a telítő dózis 6 évnél fiatalabb gyermekeknek történő alkalmazásáról. A várható expozíció alapján metotrexát hiányában a telítő dózis a szisztémás expozíció kezdeti növekedéséhez vezethet.

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámás modellezés és szimuláció hasonló adalimumab-expozíciót és hatásosságot prognosztizált azoknál a betegeknek, akiket minden második héten 80 mg-mal kezelték, és azoknál, akiket hetente 40 mg-mal kezelték (ideértve a rheumatoid arthritisben, hidradenitis suppuratívában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket is).

Dózis-hatás összefüggés gyermekeknek és serdülőknél

JIA-ban (pJIA és ERA) szenvedő betegeknek végzett klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a dózis-hatás összefüggést a plazmakoncentrációk és a Pédiátriai ACR 50 válasz között. Az adalimumab látszólagos plazmakoncentrációja, ami a Pédiátriai ACR 50 válasz maximális valószínűsége felének eléréséhez szükséges (EC50), 3 mikrogramm/ml (95%-os CI: 1-6 mikrogramm/ml) volt.

Az adalimumab koncentrációja és hatásossága közötti dózis-hatás összefüggést a súlyos, krónikus plakos psoriasisban szenvedő gyermekeknek a PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg. A PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális értéke emelkedett a növekvő adalimumab-koncentrációkkal, mindkettő hasonló látszólagos EC50 értékkel, ami hozzávetőlegesen 4,5 mikrogramm/ml (95%-os CI: 0,4-47,6 illetve 1,9-10,5) volt.

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab-clearance. A testsúlykülönbség korrekciója után úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearance-ére. A szérumban mérhető, adalimumab-ellenes antitestekhez (AAA) nem kötődő szabad adalimumab koncentrációja alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető volt az AAA szintje.

Máj- vagy vesekárosodás

A Humira-t nem vizsgálták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint genotoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Majmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0 mg/ttkg, 30 mg/ttkg illetve 100 mg/ttkg dózisú adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9-17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard termékenységi vagy postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitestmodell hiányában, mivel az adalimumab a rágcső TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágcsőkből neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit,
Poliszorbát 80,
Injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő vagy az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában a Humira előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. A fecskendőt vagy az injekciós tollat fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 14 napos időtartam alatt nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Humira 40 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) brómbutil gumitömítéses dugattyúval és tűvédővel ellátott tűvel (termoplasztikus elasztomer).

Csomagolási egységek:

- 1 előretöltött fecskendő (0,4 ml steril oldat) egy alkoholos törlőkendővel, buboréksomagolásban.
- 2 előretöltött fecskendő (0,4 ml steril oldat) egy-egy alkoholos törlőkendővel, buboréksomagolásban.
- 4 előretöltött fecskendő (0,4 ml steril oldat) egy-egy alkoholos törlőkendővel, buboréksomagolásban.
- 6 előretöltött fecskendő (0,4 ml steril oldat) egy-egy alkoholos törlőkendővel, buboréksomagolásban.

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Humira 40 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött injekciós toll, beteg általi alkalmazásra, egy előretöltött fecskendőt tartalmaz. Az injekciós tollban lévő fecskendő I. típusú üvegből készült, dugattyúval (brómbutil gumi), és egy tű, tűvédővel (termoplasztikus elasztomer).

Csomagolási egység:

- 1 előretöltött injekciós toll (0,4 ml steril oldat) 2 alkoholos törlőkendővel, buboréksomagolásban.
- 2 előretöltött injekciós toll (0,4 ml steril oldat) egy-egy alkoholos törlőkendővel, buboréksomagolásban.
- 4 előretöltött injekciós toll (0,4 ml steril oldat) egy-egy alkoholos törlőkendővel, buboréksomagolásban.
- 6 előretöltött injekciós toll (0,4 ml steril oldat) egy-egy alkoholos törlőkendővel, buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2003. szeptember 8.

Forgalomba hozatali engedély legutolsó megújításának dátuma: 2008. szeptember 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben:
80 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött fecskendőben.

Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban:
80 mg adalimumab 0,8 ml-es, egyadagos, előretöltött injekciós tollban.

Az adalimumab egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög petefészek sejtekben állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 0,8 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 80 mg-os adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).
Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Rheumatoid arthritis

A Humira metotrexáttal együtt adagolva javallott:

- közepesen súlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs), beleértve a metotrexátot, nem hatásosak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal.

A Humira metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem megfelelő, monoterápiaként is alkalmazható.

A Humira csökkenti a röntgen felvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra.

Psoriasis

A Humira olyan felnőtt betegek közepesen súlyos, illetve súlyos krónikus, plakkos psoriasisának kezelésére javallott, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.

Hidradenitis suppurativa (HS)

A Humira aktív közepesen súlyos, illetve súlyos hidradenitis suppurativa (acne inversa) kezelésére javallott olyan felnőtteknél és serdülőknél 12 éves kortól, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos, szisztémás HS kezelésre (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Crohn-betegség

A Humira közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a kortikoszteroiddal és/vagy immunszuppresszív szerrel végzett teljes és adekvát kúrára, vagy akik nem tolerálják ezeket a szereket vagy akiknél e szerek alkalmazása orvosi szempontból ellenjavallt.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Humira közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegség kezelésére javallott olyan gyermekeknek (6 éves kortól), akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésekre, beleértve a primer étrendi kezelést, és egy kortikoszteroidot, és/vagy egy immunmodulánst vagy akik nem tolerálták ezeket a szereket, illetve akiknél ezek a kezelések kontraindikáltak.

Colitis ulcerosa

A Humira felnőttkori, közepesen súlyos -súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan betegeknek, akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azathioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása.

Gyermekek- és serdülőkori colitis ulcerosa

A Humira közepesen súlyos – súlyos aktivitású colitis ulcerosa kezelésére javallott olyan gyermekeknek és serdülőknél (6 éves kortól), akik a hagyományos kezelésre, köztük kortikoszteroidra és 6-merkaptopurinra (6-MP) vagy azathioprinre (AZA) nem mutattak megfelelő terápiás választ, vagy nem tolerálják ezeket a kezeléseket, illetve orvosi szempontból ellenjavallt ezen gyógyszerek adása.

Uveitis

A Humira a nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitis kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagálnak a kortikoszteroid-kezelésre, illetve olyan betegeknek, akiknél kortikoszteroid-mentes kezelés szükséges, vagy akiknél a kortikoszteroid-kezelés nem alkalmazható.

Gyermekekori uveitis

A Humira a krónikus, nem fertőzőes eredetű anterior uveitis kezelésére javallott olyan 2 évnél idősebb gyermekeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre vagy nem tolerálták azt, illetve akiknél a hagyományos kezelés nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Humira-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas a Humira indikációs listájában szereplő betegségek diagnosztikájában és kezelésében. Javasolt, hogy a személyek a Humira-kezelés megkezdése előtt konzultáljanak a megfelelő szakorvossal (lásd 4.4 pont). A Humira-val kezelt betegek egy Betegemlékeztető Kártyát kapnak.

A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Humira-t, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett.

A Humira-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett egyidejű terápiákat.

Adagolás

Rheumatoid arthritis

A Humira javasolt dózisa rheumatoid arthritisben szenvedő felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt a Humira-val való kezelés ideje alatt.

Glükokortikoidok, szalicilátok, nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID), illetve analgetikumok adása is folytatható a Humira-kezelés ideje alatt. A metotrexáton kívüli más, betegséget befolyásoló reumaellenes szerekkel való együttes szedést illetően lásd a 4.4 és az 5.1 pontokat.

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik a minden második héten alkalmazott 40 mg Humira-kezelés mellett, jó eredmény érhető el a dózis heti 40 mg-ra vagy kéthetenként 80 mg-ra való emelésével.

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül elérhető. Olyan betegeknek, akik ezen idő alatt nem reagálnak a kezelésre, megfontolandó a terápia folytatása.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Psoriasis

A Humira ajánlott adagja felnőtt betegek részére kezdő dózisként 80 mg subcutan alkalmazva, amelyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten subcutan beadott 40 mg-os dózisok követnek. A fenntartó adagoláshoz kapható a Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban.

A 16 hétnél hosszabb ideig tartó kezeléseket gondosan újra kell mérlegelni olyan betegek esetében, akik ezen időszak alatt nem reagáltak a terápiára.

A 16. hét után azoknál a betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a kéthetente adott 40 mg Humira-kezelésre, előnyös lehet az adag növelése heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra. Alaposan mérlegelni kell a Humira heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolásának előnyeit és kockázatait az olyan betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak az adag növelése után (lásd 5.1 pont). Ha a heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg adagolással elérték a megfelelő választ, a dózis ezután kéthetente 40 mg-ra csökkenthető.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kisserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Hidradenitis suppurativa

A Humira javasolt adagja hidradenitis suppurativában (HS) szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg az 1. napon (két darab 80 mg-os injekcióban egyetlen napon, vagy egy 80 mg-os injekcióban két egymást követő napon beadva), melyet két héttel később 80 mg követ a 15. napon. Két héttel később (a 29. napon) heti 40 mg dózissal vagy kéthetente 80 mg dózissal folytatva. Antibiotikum adása folytatható a Humira kezelés alatt, ha szükséges. Javasolt, hogy a betegek naponta helyi fertőtlenítő lemosót használjanak a HS léziókon a Humira kezelés ideje alatt. A kezelésre 12 hét alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

Amennyiben a kezelés megszakad, heti 40 mg vagy kéthetente 80 mg Humira adása újratekeshető (lásd 5.1 pont).

A hosszú távú kezelés előnyeit és kockázatát időszakosan mérlegelni kell (lásd 5.1 pont).

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Crohn-betegség

A Humira javasolt adagolása közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 80 mg a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten. Ha hamarabb szükséges elérni a terápiás hatást, akkor a készítmény alkalmazható a 0. héten 160 mg (két 80 mg-os injekcióban beadva egyetlen napon, vagy napi egy 80 mg-os injekcióban két egymást követő napon), majd a 2. héten 80 mg dózisban annak tudatában, hogy az indukciós kezelés során nagyobb a mellékhatások kockázata.

Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban. Ha a betegnél abbahagyták a Humira alkalmazását, és kiújulnak a betegség okozta jelek és tünetek, újratekeshető a Humira adása. Kevés a tapasztalat a kezelés újratekeshésével, ha az előző dózis beadása után 8 hétnél hosszabb idő telt el.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai irányelvekkel összhangban fokozatosan csökkenteni lehet.

Azoknál a betegeknél, akiknél csökken a minden második héten alkalmazott 40 mg Humira mellett a terápiás hatás, előnyös lehet a Humira adagját heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés 4. hetéig nem jelentkezik terápiás hatás, előnyös lehet a fenntartó kezelést folytatása a 12. hétig. A kezelésre ennyi idő alatt sem reagáló betegek esetében körültekintően át kell gondolni a terápia folytatását.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Colitis ulcerosa

A Humira javasolt adagolása közepesen súlyos-súlyos colitis ulcerosában szenvedő felnőttek indukciós kezelésére 160 mg a 0. héten (két 80 mg-os injekcióban egyetlen napon vagy napi egy 80 mg-os injekcióban két egymást követő napon), majd 80 mg a 2. héten. Az indukciós kezelést követően a javasolt adag 40 mg minden második héten, subcután injekcióban.

A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidokat a klinikai irányelvekkel összhangban fokozatosan csökkenteni lehet.

Azoknál a betegeknél, akiknél csökken a minden második héten alkalmazott 40 mg mellett a terápiás hatás, előnyös lehet a Humira adagját heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

A rendelkezésre álló adatok alapján a kezelésre adott klinikai választ általában 2-8 héten belül eléri. Azoknál a betegeknél, akik nem reagálnak ennyi idő alatt a terápiára, a Humira-kezelés folytatása nem javasolt.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiserelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Uveitis

A Humira javasolt adagja uveitisben szenvedő felnőtt betegeknek: a kezdő dózis 80 mg, melyet a kezdő adag beadásától számított egy hét múlva minden második héten beadott 40 mg követ. A fenntartó adagoláshoz kapható a Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban. Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a Humira-kezelés monoterápiában történő megkezdésével kapcsolatban. A Humira-val való kezelés megkezdhető kortikoszteroiddal és/vagy egyéb, nem biológiai immunmodulátor szerrel kombinációban. Az együttadott kortikoszteroid fokozatos dóziscsökkentését két héttel a Humira-kezelés elkezdése után lehet elkezdni, a klinikai gyakorlatnak megfelelően.

Javasolt a hosszú távú kezelés előnyeinek és kockázatának évente történő értékelése (lásd 5.1 pont).

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az adagolás megváltoztatása nem szükséges.

Vese- és/vagy májkárosodás

Ezekben a betegpopulációkban nem állnak rendelkezésre adatok. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Gyermekek és serdülők

Gyermekkori plakkos psoriasis

A Humira biztonságosságát és hatásosságát 4-17 éves gyermekek esetében nem igazolták plakkos psoriasis esetén. A Humira javasolt dózisa legfeljebb adagonként 40 mg.

Serdülőkori hidradenitis suppurativa (12 éves kortól, legalább 30 kg-os betegek)

Nem végeztek klinikai vizsgálatokat Humira-val HS-ben szenvedő serdülőknél. A Humira adagolását ezeknél a betegeknek farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg (lásd 5.2 pont).

A Humira ajánlott adagja a 0. héten 80 mg, amit első héttől kezdve 40 mg *subcutan* adott injekció követ minden 2. héten.

Azoknál a serdülőkorú betegeknek, akik nem megfelelően reagálnak a kéthetente adagolt 40 mg Humira kezelésre, megfontolandó a Humira adagját heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelni.

Szükség esetén folytatható az antibiotikum szedése a Humira-kezelés alatt. Humira-kezelés alatt javasolt, hogy a beteg naponta alkalmazzon helyi fertőtlenítő lemosót a HS léziókon.

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknek, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

Amennyiben a kezelés megszakadt, a Humira szükség szerint újra alkalmazható.

A folyamatos, hosszú távú kezelés előnyét és kockázatát időszakosan értékelni kell (lásd felnőtt adatok, 5.1 pont).

A Humira-nak 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekekori Crohn-betegség

A Humira ajánlott adagja Crohn-betegségben szenvedő, 6-17 éves betegeknél a testtömegtől függ (1. táblázat). A Humira-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

1. táblázat: A Humira dózisa Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve
< 40 kg	40 mg a 0. héten és 20 mg a 2. héten. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten	20 mg minden második héten
≥ 40 kg	80 mg a 0. héten és 40 mg a 2. héten Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, figyelembe véve, hogy a nagyobb indukciós dózis adásakor a nemkívánatos események kockázata is nagyobb, úgy a következő adagolás alkalmazható: 160 mg a 0. héten és 80 mg a 2. héten	40 mg minden második héten

A nem megfelelően reagáló betegeknél előnyös lehet az adag emelése:

- < 40 kg: 20 mg minden héten
- ≥ 40 kg: 40 mg minden héten vagy kéthetente 80 mg

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik a 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

A Humira-nak 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa

A Humira ajánlott adagja colitis ulcerosában szenvedő, 6–17 éves korú betegeknél a testtömegtől függ (2. táblázat). A Humira-t subcutan injekció formájában kell beadni.

2. táblázat: A Humira dózisa colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Indukciós dózis	Fenntartó dózis 4. héttől kezdve*
< 40 kg	80 mg a 0. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon) és 40 mg a 2. héten (egy 40 mg-os injekció formájában)	40 mg minden második héten
≥ 40 kg	160 mg a 0. héten (négy 40 mg-os injekció formájában egy napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon beadva) és 80 mg a 2. héten (két 40 mg-os injekció formájában egy napon)	80 mg minden második héten

*Azoknak a serdülőknél, akik a Humira-kezelés alatt töltik be 18 éves kort, folytatniuk kell az előírt fenntartó kezelést.

A kezelés folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akik 12. hétig nem reagálnak a kezelésre.

A Humira-nak 6 évesnél fiatalabb betegeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Gyermekkori uveitis

A Humira ajánlott adagja uveitisben szenvedő, 2 évesnél idősebb gyermekeknél a testtömegtől függ (3. táblázat). A Humira-t subcutan injekció formájában kell alkalmazni.

Gyermekkorban nincs tapasztalat az egyidejű metotrexát-kezelés nélküli Humira-kezeléssel.

3. táblázat: A Humira dózisa uveitisben szenvedő gyermekeknél

A beteg testtömege	Adagolási rend
< 30 kg	20 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva
≥ 30 kg	40 mg minden második héten metotrexáttal kombinálva

A Humira-kezelés megkezdésekor egy 40 mg-os telítő dózis adható a 30 kg alatti betegeknél vagy egy 80 mg-os telítő dózis adható a legalább 30 kg-os betegeknél egy héttel a fenntartó kezelés megkezdése előtt. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a Humira telítő adagjának 6 évnél fiatalabb gyermekek esetén történő alkalmazásáról (lásd 5.2 pont).

A Humira-nak 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél ebben a javallatban nincs releváns alkalmazása.

Javasolt a folyamatos, hosszú távú kezelés előnyét és kockázatát évente értékelni (lásd 5.1 pont).

A Humira más hatáserősségben és/vagy kiszerelésben is elérhető az egyéni terápiás igényeknek megfelelően.

Az alkalmazás módja

A Humira subcutan injekció formájában kerül beadásra. Az alkalmazásra vonatkozó teljes körű utasítás a betegájékoztatóban található.

A Humira más hatáserősségekben és kiszerezésekben is elérhető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív tuberculosis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunist fertőzések (lásd 4.4 pont).

Közepesen súlyos, súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV) (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének javítása érdekében a gyógyszer nevét és gyártási számát egyértelműen fel kell jegyezni.

Fertőzések

A TNF-antagonistákat kapó betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Ezért a Humira-val való kezelés előtt, alatt és után a betegeknél gondosan figyelni kell a fertőzéseket, beleértve a tuberculosist is. Tekintettel arra, hogy az adalimumab teljes eliminációja akár négy hónapot vehet igénybe, a megfigyelés ezen idő alatt is szükséges.

Humira-val való kezelés nem kezdhető aktív fertőzésben szenvedő betegek esetében, beleértve a krónikus és lokális fertőzéseket is, amíg a fertőzés nem gyógyul meg. A tuberculosis által veszélyeztetett betegeknél és azoknál a betegeknél, akik olyan területekre utaztak, ahol nagy a tuberculosis vagy az endemiás mycosisok, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis kockázata, a Humira-kezelés kockázatát és előnyét a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell (lásd *Egyéb opportunist fertőzések*).

Szoros megfigyelés alatt kell tartani azokat a betegeket, akiknél a Humira-val való kezelés során alakul ki új fertőzés, és teljes diagnosztikus kivizsgáláson kell átesniük. Olyan esetekben, amikor új, súlyos fertőzés vagy sepsis alakul ki a Humira-val való kezelést meg kell szakítani, és megfelelő antimikrobiális és gombaellenes kezelést kell kezdeni, amíg a fertőzés meg nem gyógyul. Az orvos különös gonddal döntsön a Humira adása mellett olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében visszatérő, gyakori fertőzések illetve fertőzésekre való hajlamosító tényező szerepel, az immunosuppresszív szerek egyidejű alkalmazását is beleértve.

Súlyos fertőzések

Humira-val kezelt betegeknél leírtak súlyos fertőzéseket, beleértve a sepsist is, melyeket bakteriális, mycobacterialis, invazív gomba-, parazita- és vírusfertőzés, vagy egyéb opportunist fertőzés, például listeriosis, legionellosis és pneumocystis-fertőzés okozott.

A klinikai vizsgálatokban további súlyos fertőzéseket, köztük pneumóniát, pyelonephritist, septicus arthritist, valamint septicaemiát észleltek. A fertőzésekkel kapcsolatban hospitalizációról vagy fatális kimenetelről számoltak be.

Tuberculosis

Humira-val kezelt betegeknel tuberculosisról számoltak be, beleértve a reaktivációt és új tuberculosis kialakulását. A bejelentések pulmonalis és extrapulmonalis (azaz disszeminált) eseteket tartalmaztak.

A Humira-val való kezelés megkezdése előtt minden beteget meg kell vizsgálni aktív és inaktív („látens”) tuberculosis irányában. A felmérés során részletesen értékelni kell a beteg tuberculosisával kapcsolatos kórtörténetét, hogy a beteg kapcsolatba került-e aktív tuberculosisban szenvedő beteggel, valamint a múltban vagy jelenleg immunuszuppresszív kezelés alatt áll-e. Minden beteg esetében a megfelelő szűrővizsgálatok (úgy mint tuberkulin bőrteszt és mellkasröntgen) elvégzése szükséges (helyi irányelvek követendők). A szűrővizsgálatok elvégzésének tényét és azok eredményét javasolt feltüntetni a Betegemlékeztető Kártyán. A kezelést indikáló orvosnak számolnia kell az álnegatív tuberculin bőrteszt lehetőségével is, különösen a súlyos állapotú, illetve az immundeficiens betegek esetében.

Ha a diagnózis aktív tuberculosis, a Humira-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont).

Az alábbiakban felsorolt összes esetben nagyon gondosan kell mérlegelni a Humira-kezelés előny/kockázat arányát.

Látens tuberculosis gyanúja esetén egy, a tuberculosis kezelésében jártas orvossal kell konzultálni.

Ha látens tuberculosis diagnosztizálnak, a helyi ajánlásokkal összhangban lévő, antituberkulotikus profilaktikus kezelésnek a Humira alkalmazásának megkezdése előtt el kell kezdődnie.

Humira-kezelés indítása előtt az antituberkulotikus profilaktikus kezelést azoknál a betegeknel is fontolóra kell venni, akik a tuberculosis több vagy jelentős kockázati tényezőjével rendelkeznek, bár a tuberculosis-tesztjük negatív, valamint akiknek az anamnézisében látens vagy aktív tuberculosis szerepel, de annak megfelelő kezelése nem igazolható.

A profilaktikus antituberkulotikus kezelés ellenére előfordultak tuberculosis reaktiválódásának esetei Humira-val kezelt betegeknel. Egyes betegeknel, akiket korábban sikeresen kezeltek aktív tuberculosis ellen, a Humira-kezelés alatt ismét tuberculosis alakult ki.

A betegeket tájékoztatni kell, hogy – Humira-kezelés alatt vagy után – tuberculosisra jellemző tünetek (pl. tartós köhögés, fogyás, kisebb fokú láz, fáradékonyság) fellépése esetén forduljanak orvoshoz.

Egyéb opportunist fertőzések:

A Humira-kezelést kapó betegeknel opportunist fertőzéseket, köztük invazív gombafertőzéseket észleltek. Ezek a fertőzések a TNF-antagonistákat kapó betegeknel nem kerültek következetesen felismerésre, és ez a megfelelő kezelés késését eredményezte, ami néha halálos kimenetelhez vezetett.

Azoknál a betegeknel, akiknél olyan jelek és tünetek alakulnak ki, mint például a láz, rossz közérzet, fogyás, verejtékezés, köhögés, dyspnoe és/vagy pulmonalis infiltrátumok, illetve sokkal vagy anélkül jelentkező egyéb súlyos, szisztémás betegségek, invazív gombafertőzésre kell gyanakodni, és a Humira adását azonnal abba kell hagyni. Ezeknél a betegeknel a diagnózis megállapítását és az empirikus gombaellenes kezelés megkezdését olyan szakemberrel történő konzultációt követően kell elvégezni, aki jártas az invazív gombafertőzések kezelésében.

Hepatitis B reaktiválódása

Idült hepatitis B-vírus-hordozó betegeknel (azaz a felszíni antigén pozitív) a hepatitis B reaktiválódása fordult elő, amennyiben TNF-antagonista (köztük Humira)-kezelésben részesültek. Néhány esetben ez halálhoz vezetett. A Humira-kezelés megkezdése előtt a betegeket HBV-fertőzés irányában vizsgálni

kell. Azoknál a betegeknél, akiknél a hepatitis B infekció vizsgálatának eredménye pozitív, konzultáció javasolt egy, a hepatitis B kezelésében jártas orvossal.

A Humira terápiára szoruló HBV-hordozókat a kezelés ideje alatt, illetve a befejezését követő néhány hónapon keresztül gondosan meg kell figyelni, hogy jelentkeznek-e rajtuk aktív HBV-fertőzésre utaló jelek és tünetek. A HBV-hordozóknak a HBV reaktiválódásának megelőzése céljából végzett TNF-antagonista és antiretrovirális szer kombinációjával végzett kezeléséről nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV reaktiválódása alakul ki, abba kell hagyni a Humira adását, és hatékony antiretrovirális szer adását, valamint megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni.

Neurológiai vonatkozások

A TNF-antagonisták, beleértve a Humira-t, ritkán a központi idegrendszeri demyelinisatiós betegség (közte a sclerosis multiplex és az opticus neuritis) és a perifériás demyelinisatiós betegség (közte a Guillan-Barré szindróma) klinikai tüneteinek és/vagy radiológiai bizonyítékának új megjelenésével vagy súlyosbodásával társultak. A gyógyszert felíró orvosnak különös gonddal kell eljárnia olyan esetekben, amikor Humira-kezelés lehetősége felmerül régi vagy friss központi idegrendszeri vagy perifériás demyelinisatiós betegségben szenvedő betegeknél; ezen betegségek bármelyikének kialakulása esetén fontolóra kell venni a Humira adásának felfüggesztését. Ismert az összefüggés az intermedier uveitis és a központi idegrendszeri demyelinisatiós betegség között. A nem fertőzőes eredetű, intermedier uveitisben szenvedő betegeknél neurológiai vizsgálatot kell végezni a Humira-kezelés megkezdése előtt és a kezelés ideje alatt rendszeresen, a már meglévő vagy kialakuló központi idegrendszeri demyelinisatiós betegség értékelésére.

Allergiás reakciók

A klinikai vizsgálatok során a Humira alkalmazásával összefüggő súlyos allergiás reakciók ritkán fordultak elő. Nem súlyos allergiás reakciók nem gyakran fordultak elő a Humira-val végzett klinikai vizsgálatok során. Humira alkalmazását követően jelentettek súlyos allergiás reakciót, beleértve az anafilaxiát. Ha anafilaxiás vagy más súlyos allergiás reakció előfordulna, a Humira adását azonnal abba kell hagyni, és a megfelelő kezelést kell elkezdeni.

Immunszuppresszió

Rheumatoid arthritisben szenvedő, Humira-val kezelt 64 beteg vizsgálata során nem tapasztaltak csökkent késői típusú hyperszenzitivitási reakciót, alacsonyabb immunglobulin-szinteket, illetve nem észleltek változást az effektor-T-, B- és NK-sejtek, monocyták/macrophagok és neutrophilek számában.

Malignus és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-antagonistákkal végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a TNF-antagonistát kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, beleértve a lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Ez azonban ritkán fordult elő. Posztmarketing alkalmazás körülményei között TNF-antagonistával kezelt betegek körében leukémiás eseteket jelentettek. A kockázat megítélését nehezíti, hogy a lymphoma és a leukémia háttérkockázata nagyobb olyan rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél, akiknek régóta fennálló, fokozott aktivitású gyulladásos betegségük van. Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a lymphoma, leukaemia vagy más malignus betegségek kialakulásának lehetséges rizikója nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során a TNF-blokkoló szerekkel, köztük az adalimumabbal kezelt (a kezelés megkezdése $\leq$ 18 éves életkor) gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig) malignitásokról számoltak be, melyek némelyike végzetes kimenetelű volt. Az esetek mintegy fele lymphoma volt. A többi eset sokféle különböző malignitás volt, köztük ritka malignitások is, amelyek rendszerint immunszuppresszióhoz társultak. A TNF-blokkolókkal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a malignitások kialakulásának kockázata nem zárható ki.

Adalimumabbal kezelt betegeknel a forgalomba hozatal követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphoma eseteit észlelték. A T-sejtes lymphoma e ritkán előforduló típusa nagyon agresszív lefolyású és rendszerint halálos kimenetelű. A Humira-kezelés során észlelt hepatosplenicus T-sejtes lymphoma-esetek némelyike olyan fiatal felnőtt betegeknel fordult elő, akiket gyulladásos bélbetegség miatt egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal kezeltek. Az azatioprin vagy a 6-merkaptopurin Humira-val történő egyidejű adásának lehetséges kockázatát alaposan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulása nem zárható ki a Humira-val kezelt betegeknel (lásd 4.8 pont).

Ezidáig nem végeztek vizsgálatokat olyan betegek bevonásával, akiknek kórtörténetében malignitás szerepelt, vagy akiknél a Humira-kezelést malignitás kialakulását követően is folytatták. Ezért ezen betegek Humira-kezelésbe való bevonásának mérlegelésekor fokozott elővigyázatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

Minden betegnél, de főként azoknál, akiknek az anamnézisében extenzív immunszuppresszív kezelés szerepel, illetve olyan psoriasisos betegeknel, akik PUVA-kezelést kaptak, a Humira-kezelés kezdete előtt és az alatt vizsgálni kell a nem melanomás bőrrák előfordulását. Melanoma és Merkel-sejtes carcinoma előfordulásáról is beszámoltak TNF-antagonistával kezelt betegeknel, beleértve az adalimumabot (lásd 4.8 pont).

Egy másik TNF-antagonista, az infliximab hatásait közepesen súlyos - súlyos idült obstruktív tüdőbetegségben (COPD) értékelték egy feltáró klinikai vizsgálattal. Az infliximabbal kezelt betegekben több rosszindulatú (javarészt tüdő-, fej-, vagy nyaki) daganatot észleltek, mint a kontrollcsoportban. A kórelőzmény alapján mindegyik beteg erős dohányos volt. Ennélfogva, COPD-ben szenvedő, valamint az erős dohányzás miatt rosszindulatú daganat kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett betegekben körültekintően kell alkalmazni a TNF-antagonistákat.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem ismert, hogy az adalimumab-kezelés befolyásolja-e a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának kockázatát. A kezelés megkezdése előtt és a betegség teljes lefolyása alatt azokat a colitis ulcerosában szenvedő betegeket, akiknél dysplasia vagy vastagbélrák kialakulásának fokozott kockázata áll fenn (pl. hosszan fennálló colitis ulcerosában vagy primer cholangitis sclerotisansban szenvedő betegeknel) vagy akiknek az anamnézisében dysplasia vagy vastagbélrák szerepel, rendszeresen szűrni kell dysplasia irányában. A szűrővizsgálat során kolonoszkópiát és szövettani mintavételt is kell végezni a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Hematológiai reakciók

TNF-antagonista szerek használata kapcsán ritkán pancytopeniáról számoltak be, beleértve az aplasticus anaemiát is. A Humira kapcsán hematológiai mellékhatásokról, köztük klinikailag jelentős cytopeniáról (pl. thrombocytopenia, leukopenia) számoltak be. Minden betegnél javasolt az azonnali orvosi felügyelet, amennyiben Humira-kezelés alatt a vérképváltozásra utaló jelek és tünetek jelentkeznek (pl. állandósult láz, véraláfutások, vérzés, sápadtság). A Humira-kezelés megszakítását fontolóra kell venni, ha a betegnél igazolt, jelentős hematológiai eltérések vannak.

Védőoltások

Egy vizsgálat 226 rheumatoid arthritises, adalimumabbal vagy placebóval kezelt résztvevőjén hasonló antitestválaszt figyeltek meg a *Pneumococcus* 23 szerotípusát tartalmazó standard oltóanyaggal, valamint a trivalens influenzavírus-vakcinával szemben. Nincs adat arról, hogy Humira-val kezelt betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával végzett védőoltása esetén bekövetkezhessen-e a fertőzés másodlagos transzmissziója.

Ajánlott, hogy – ha lehetséges – a gyermekeknel és serdülőknél a Humira-kezelés megkezdése előtt adjanak be minden védőoltást a hatályos védőoltási irányelvek alapján.

A Humira-val kezelt betegeknek – élő kórokozót tartalmazó vakcinák kivételével – adható egyidejűleg védőoltás. Az anya terhesség alatti utolsó adalimumab-injekciójától számított 5 hónapig nem javasolt az olyan csecsemők élő kórokozót tartalmazó vakcinával (pl. BCG-vakcinával) való oltása, akik *in utero* adalimumab hatásának voltak kitéve.

Pangásos szívelégtelenség

Egy másik TNF-antagonistával végzett klinikai vizsgálat során a pangásos szívelégtelenség súlyosbodását, illetve a pangásos szívelégtelenséggel összefüggésben levő halálesetek számának növekedését tapasztalták. A pangásos szívelégtelenség súlyosbodásáról szintén beszámoltak Humira-val kezelt betegeknél. A Humira-t csak fokozott óvatossággal szabad használni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II stádium) szenvedők kezelésére. A Humira kontraindikált a közepesen súlyos -súlyos szívelégtelenség eseteiben (lásd 4.3 pont). A Humira-kezelést fel kell függeszteni minden olyan beteg esetében, akinél a pangásos szívelégtelenség rosszabbodása, illetve új tünet megjelenése tapasztalható.

Autoimmun folyamatok

A Humira-val való kezelés során autoantitestek képződése előfordulhat. A Humira hosszú távú hatása az autoimmun betegségek kialakulására nem ismert. Ha a Humira alkalmazása után lupus-szerű szindrómára utaló tünetek jelentkeznek, továbbá kettős szálú DNS elleni antitestek jelennek meg, akkor nem szabad folytatni a Humira adását (lásd 4.8 pont).

Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercepttel és anakinrával végzett kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációjánál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombinációjának alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Az adalimumab és egyéb biológiai betegségmódosító reumaellenes gyógyszerek (pl. anakinra és abatacept) vagy egyéb TNF-antagonisták egyidejű alkalmazása nem javasolt a fertőzések – köztük súlyos fertőzések – lehetséges fokozott kockázata és egyéb potenciális gyógyszerköcsönhatások miatt. (lásd 4.5 pont).

Sebészet

Sebészeti beavatkozások során Humira-val kezelt betegek körében biztonságossági tapasztalatok korlátozottan állnak rendelkezésre. Az adalimumab hosszú felezési idejét a tervezett műtéti beavatkozás során figyelembe kell venni. Humira-kezelés alatt műtéti beavatkozást igénylő beteget infekció tekintetében szorosan monitorozni kell és megfelelő módon kell ellátni. A Humira-val kezelt arthroplastikán áteső betegekkel szerzett biztonságossági tapasztalatok korlátozottak.

Vékonybél-elzáródás

A Crohn-betegség kezelésének hatástalansága műtéti kezelést igénylő, heges szűkület jelenlétére utalhat. A rendelkezésre álló adatok alapján a Humira nem idéz elő bélszűkületet, és nem is súlyosbítja a már kialakult stricturát.

Idősek

A Humira-val kezelt, 65 éves kor feletti betegeknek a súlyos fertőzések gyakorisága magasabb volt (3,7%), mint a 65 évnél fiatalabbaknál (1,5%). Némelyiküknek ez végzetes volt. Idősek kezelésekor különös figyelmet kell fordítani a fertőzés veszélyére.

Gyermekek és serdülők

Lásd feljebb a Védőoltások részben.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 0,8 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 80 mg-os adagonként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Humira-t vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexáttal együtt adva rheumatoid arthritises, polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében is. Ha a Humira-t kombinációban adták metotrexáttal, az antitestképződés alacsonyabb volt, mint monoterápiában. A Humira metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatásosság csökkenését eredményezte (lásd 5.1 pont).

A Humira és az anakinra kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

A Humira és az abatacept kombinált alkalmazása nem ajánlott (lásd a 4.4 pont „Biológiai reumaellenes betegségmódosító gyógyszerek (DMARD-ok) vagy TNF-antagonisták együttdadása” c. fejezetét).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korú nőknek fontolóra kell venniük egy megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását, és az alkalmazás folytatását az utolsó Humira-kezelés után legalább öt hónapon keresztül.

Terhesség

Nagy számú (körülbelül 2100), adalimumab-expozíciónak kitett, ismert kimenetelű, élve születéssel végződő terhesség prospektív módon gyűjtött adatai – beleértve több mint 1500 esetet, mikor az első trimeszterben alkalmazták az adalimumabot – nem igazolták a rendellenességek arányának növekedését az újszülötteknél.

Egy prospektív kohorsz regiszterben 257, rheumatoid arthritisben (RA) vagy Crohn-betegségben (CD) szenvedő, a terhességük legalább első trimeszterében adalimumabbal kezelt nőt és 120, RA-ban vagy Crohn-betegségben szenvedő, adalimumabbal nem kezelt nőt vizsgáltak. Az elsődleges végpont a major születési rendellenesség születéskori prevalenciája volt. Azoknak a terhességeknek az aránya, amelyek kimenetele legalább egy, major fejlődési rendellenességgel élve született csecsemő volt, 6/69 (8,7%) volt az adalimumab-kezelésben részesült RA-s nőknél, és 5/74 (6,8%) volt a nem kezelt RA-s nőknél (nem korrigált OR: 1,31; 95%-os konfidencia intervallum [CI]: 0,38-4,52), továbbá 16/152 (10,5%) volt az adalimumab-kezelésben részesült Crohn-beteg nőknél, és 3/32 (9,4%) volt a nem kezelt Crohn-beteg nőknél (nem korrigált OR: 1,14; 95%-os CI: 0,31-4,16). A korrigált OR (a kiindulási különbségeket tekintetbe véve) 1,10 volt (95%-os CI: 0,45-2,73) együttesen RA-ban és Crohn-betegségben. Nem volt határozott különbség az adalimumabbal kezelt és nem kezelt nők esetében a másodlagos végpontokban, amelyek a spontán abortusz, a minor születési rendellenességek,

a koraszülés, a kis születési súly és a súlyos vagy opportunista fertőzések voltak, és nem jelentettek halvaszületést vagy rosszindulatú daganat kialakulást sem. Az adatok értelmezésére hatással lehetnek a regiszter módszertani korlátai, beleértve a kis mintaszámot és a nem randomizált elrendezést.

Majmokban végzett fejlődés toxicitási vizsgálat során anyai, illetve embriótoxicitásra vagy teratogenitásra utaló eltérést nem észleltek. Az adalimumab postnatalis toxicitást okozó hatására vonatkozó preklinikai adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

A TNF-alfa-gátlást okozó hatása miatt a terhesség alatt adott adalimumab befolyásolhatja az újszülött normális immunreakcióit. Az adalimumab csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.

A terhesség alatt adalimumabbal kezelt nőknél az adalimumab a placentán átjutva bekerülhet a csecsemő szérumába. Emiatt ezeknél a csecsemőknél fokozott a fertőzések kialakulásának a kockázata. Az intrauterin adalimumab-expozíciónak kitett csecsemőknél az anya által a terhesség alatt kapott utolsó adalimumab-injekció után 5 hónapig nem ajánlott az élő kórokozót tartalmazó védőoltás (pl. BCG-oltás) adása.

Szoptatás

A szakirodalomban közzétett korlátozott mennyiségű információ alapján az adalimumab nagyon kis koncentrációban kiválasztódik az anyatejbe, az anyai szérumszint 0,1-1%-ában van jelen. Szájon át adva, az immunglobulin G-fehérjék intestinalis proteolízist szenvednek, és a biohasznosulásuk csekély. Nem várhatóak a szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatások. Következésképpen a Humira alkalmazható szoptatás alatt.

Termékenység

Nem áll rendelkezésre preklinikai adat az adalimumab termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Humira csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Humira alkalmazását követően vertigo és látásromlás fordulhat elő (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Humira-t 9506 beteg bevonásával tanulmányozták pivotális, kontrollos és nyílt vizsgálatokban, 60 hónapig vagy még tovább. Ezekbe a vizsgálatokba rövidebb vagy hosszabb ideje rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben), valamint axialis spondyloarthritisben (spondylitis ankylopoeticában és a spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben), arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában, psoriasisban hidradenitis suppurativában és uveitisben szenvedő betegeket választottak be. A pivotális, kontrollos vizsgálatok, amelyek során 6089 beteg részesült Humira-kezelésben és 3801 beteg kapott placebót vagy aktív összehasonlító gyógyszert a kontrollos periódusban és a spontán jelentés során.

Azon betegek aránya, akik a pivotális vizsgálatok kettős vak, kontrollos részében mellékhatások miatt abbahagyták a kezelést, a Humira-val kezelt betegcsoportban 5,9%, míg a kontroll kezelt betegeknél 5,4% volt.

A leggyakoribb mellékhatások a fertőzések (mint pl. nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis), az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, pruritus, suffusio, fájdalom vagy duzzanat), a fejfájás és a mozgásszervi eredetű fájdalom.

Súlyos mellékhatásokról is beszámoltak a Humira alkalmazása során. A TNF-antagonisták, így a Humira is befolyásolja az immunrendszert, és alkalmazásuk megváltoztathatja a szervezet fertőzésekkel és daganatokkal szembeni védekező képességét.

A Humira alkalmazása során beszámoltak fatális és életveszélyes fertőzésekről (beleértve a sepsist, az oppurtunista fertőzést és a TBC-t), HBV-reaktíválódásról és különböző malignus betegségekről is (beleértve a leukaemiát, a lymphomát és hepatosplenicus T-sejtes lymphomát).

Súlyos haematológiai, neurológiai és autoimmun folyamatokról is beszámoltak, mint pl. pancytopenia, aplasticus anaemia, központi és perifériás demyelinisációs betegségek néhány esete, lupus erythematosus, lupus-szal összefüggő betegségek és Stevens–Johnson-szindróma.

Gyermekek és serdülők

Általában véve a gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt nemkívánatos események gyakorisága és típusa hasonló volt azokhoz, mint amiket a felnőtt betegeknek észleltek.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. táblázatban a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően észlelt mellékhatások vannak szervrendszer és gyakoriság szerint felsorolva nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$), ritka ($\geq 1/10,000 - \leq 1/1000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A különböző indikációk esetén előforduló legnagyobb előfordulási gyakoriság került feltüntetésre. A szervrendszeri kategóriák oszlopában csillag (*) jelzi, ha további információ található a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban.

4. táblázat
Nemkívánatos hatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitaferőzések*	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések (beleértve az alsó- és a felső légúti fertőzéseket, pneumóniát, sinusitist, pharyngitist, nasopharyngitist és a herpes vírus okozta pneumóniát is)
	Gyakori	Szisztémás fertőzések (beleértve a sepsist, candidiasist és az influenzát is), bélfertőzések (beleértve a vírusos gastroenteritist is), bőr- és lágyrészfertőzések (beleértve a paronychiát, cellulitist, impetigót, necrotisáló fasciitist és a herpes zostert is), fülfertőzések, oralis fertőzések (beleértve a herpes simplexet, oralis herpest és a fogfertőzéseket is), a nemi szervek fertőzései (beleértve a vulvovaginalis mycoticus fertőzéseket is), húgyúti fertőzések (beleértve a pyelonephritist is), gombás fertőzések, ízületi fertőzések
	Nem gyakori	Neurológiai fertőzések (beleértve a vírusos meningitist is), opportunist fertőzések és tuberculosis

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
		(beleértve a coccidioidomycosist, histoplasmosist és a mycobacterium avium complex fertőzést is), bakteriális fertőzések, szemfertőzések, diverticulitis ¹⁾
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)*	Gyakori	Bőrrák, kivéve a melanomát (beleértve a basalsejtes carcinomát és a planocellularis carcinomát is), jóindulatú daganat
	Nem gyakori	Lymphoma**, solid szervek daganatai (beleértve az emlőrákot, a tüdődaganatot és a pajzsmirigy-daganatot is), melanoma**
	Ritka	Leukaemia ¹⁾
	Nem ismert	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma ¹⁾ Merkel-sejtes carcinoma (a bőr neuroendokrin daganata) ¹⁾ , Kaposi-sarcoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek*	Nagyon gyakori	Leukopenia (beleértve a neutropeniát és az agranulocytosist is), anaemia
	Gyakori	Leukocytosis, thrombocytopenia,
	Nem gyakori	Idiopathiás thrombocytopeniás purpura
	Ritka	Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek*	Gyakori	Hypersensitivitás, allergiák (beleértve a szezonális allergiát is)
	Nem gyakori	Sarcoidosis ¹⁾ , Vasculitis
	Ritka	Anaphylaxia ¹⁾
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Emelkedett lipidszint
	Gyakori	Hypokalaemia, emelkedett húgysavszint, kóros nátriumszint a vérben, hypocalcaemia hyperglykaemia, hypophosphataemia, dehydratio
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Hangulatváltozás (beleértve a depressziót is), szorongás, insomnia
Idegrendszeri betegségek	Nagyon gyakori	Fejfájás

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
és tünetek*		
	Gyakori	Paraesthesiák (beleértve a hypaesthesiát is), migrén, ideggyök-kompresszió
	Nem gyakori	Cerebrovascularis történések ¹⁾ , tremor neuropathia
	Ritka	Sclerosis multiplex, demyelinisációs betegségek (pl. neuritis nervi optici, Guillain–Barré-szindróma) ¹⁾
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Látásromlás, conjunctivitis, blepharitis, szemkörnyéki duzzanat
	Nem gyakori	Diplopia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Vertigo
	Nem gyakori	Süketség, tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek*	Gyakori	Tachycardia
	Nem gyakori	Myocardialis infarktus ¹⁾ , arrhythmia, pangásos szívelégtelenség
	Ritka	Szívleállás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertensio, kipurulás, haematoma
	Nem gyakori	Aorta aneurysma, arteriás occlusio, thrombophlebitis,
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek*	Gyakori	Asthma, dyspnoe, köhögés
	Nem gyakori	Tüdőembólia ¹⁾ , interstitialis tüdőbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség, pneumonitis, pleuralis folyadékgyülem ¹⁾
	Ritka	Tüdőfibrosis ¹⁾
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom, hányinger és hányás

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
	Gyakori	Gastrointestinalis vérzés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux betegség, sicca-szindróma
	Nem gyakori	Pancreatitis, dysphagia arc-oedema
	Ritka	Bélperforatio ¹⁾
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek*	Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek
	Nem gyakori	Cholecystitis és cholelithiasis, steatosis hepatis, emelkedett bilirubinszint
	Ritka	Hepatitis a hepatitis B reaktiválódása ¹⁾ autoimmun hepatitis ¹⁾
	Nem ismert	Májelégtelenség ¹⁾
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés (beleértve az exfoliatív bőrkiütést is),
	Gyakori	Psoriasis rosszabbodása, illetve újonnan kialakulása (beleértve a palmoplantaris pustulosus psoriasist) ¹⁾ , urticaria, suffusio (beleértve a purpurát is), dermatitis (beleértve az ekzemat is), onychoclasia, hyperhydrosis, alopecia ¹⁾ , pruritus
	Nem gyakori	Éjszakai veritékezés, hegesedés
	Ritka	Erythema multiforme ¹⁾ , Stevens–Johnson-szindróma ¹⁾ , angiooedema ¹⁾ , cutan vasculitis ¹⁾ lichenoid bőrreakció ¹⁾
	Nem ismert	Dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása ¹⁾
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Mozgásszervi eredetű fájdalom
	Gyakori	Izomspasmus (beleértve a kreatin-foszfokináz-szint emelkedését is a vérben)
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, szisztémás lupus erythematosus
	Ritka	Lupus-szerű szindróma ¹⁾

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori	Beszűkült vesefunkció, haematuria
	Nem gyakori	Nocturia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Erectilis dysfunctio
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*	Nagyon gyakori	Az injekció beadási helyén jelentkező reakció (beleértve az injekció beadási helyén jelentkező reakciót erythemát is)
	Gyakori	Mellkasi fájdalom, oedema, láz ¹⁾
	Nem gyakori	Gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei*	Gyakori	Véralvadási zavar vagy vérzékenység (beleértve az aktivált parciális thromboplastin-idő megnyúlását is), az autoantitest-vizsgálat pozitívvá válása (beleértve a kettős szálú DNS-ellenes antitestet is), a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése
	Nem ismert	Testtömeg növekedése ²⁾
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Sebgyógyulási zavar

* a 4.3, 4.4 és 4.8 pontban további információ található.

** a nyílt, kiterjesztett vizsgálatokat is beleértve.

¹⁾ a spontán jelentéseket is beleértve.

²⁾ 4–6 hónapos kezelési időszak alatt a kiindulási értékhez képest a testtömeg átlagos változása az adalimumab esetében +0,3 kg és +1,0 kg között volt a felnőtt indikációkban, míg a placebo esetében ugyanez –0,4 kg és +0,4 kg között volt. Vizsgálatok hosszú távú kiterjesztési szakaszában 5-6 kg-os testtömegnövekedést is megfigyeltek átlagosan kb. 1-2 év expozíció során, kontrollcsoport nélkül, különösen a Crohn-betegségben és a colitis ulcerosában szenvedő betegek esetében. Ennek a hatásnak a mechanizmusa nem tisztázott, de összefügghet az adalimumab gyulladáscsökkentő hatásával.

Hidradenitis suppurativa

A biztonságossági profil a Humira-val hetente kezelt, HS-ben szenvedő betegek esetén megegyezett a Humira ismert biztonságossági profiljával.

Uveitis

A biztonságossági profil a minden második héten Humira-val kezelt, uveitisben szenvedő betegek esetén megegyezett a Humira ismert biztonságossági profiljával.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Az injekció helyén fellépő reakció

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban, a Humira-val kezelt betegek 12,9%-ánál alakult ki lokális reakció az injekció helyén (bőrpír és/vagy viszketés, vérzés, fájdalom vagy duzzadás), míg a placebo- vagy aktív kontroll-csoportban a betegek 7,2%-ánál. A helyi reakciók általában nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését.

Fertőzések

A felnőttek és gyermekek bevonásával végzett pivotális, kontrollos vizsgálatokban a fertőzések arányszáma a Humira-val kezelt csoportban betegévenként 1,51 volt, míg betegévenként 1,46 volt a placebóval és az aktív kontroll-készítménnyel kezelt betegek csoportjában. A fertőzések döntő többsége nasopharyngitis, felső légúti fertőzés és sinusitis volt. A Humira-kezelést a fertőzés megszűnését követően a betegek nagy részénél folytatni lehetett.

A súlyos fertőzések incidenciája 0,04 volt betegévenként a Humira-t kaptak csoportjában, míg 0,03 volt betegévenként a placebóval és az aktív kontrollal kezelt betegek csoportjában.

A Humira-val felnőttek és gyermekek bevonásával végzett kontrollos, valamint nyílt vizsgálatokban súlyos fertőzésekről (beleértve halálos kimenetelű fertőzést, amely csak ritkán fordult elő) számoltak be többek között tuberculosissról (miliaris és extrapulmonalis előfordulással) és invazív opportunist fertőzésekről (pl. disszeminált vagy extrapulmonalis histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystosis, candidiasis, aspergillosis és listeriosis). A tuberculosisos megbetegedések többsége a Humira-kezelés első 8 hónapjában következett be és a látens betegség kiújulásaként manifesztálódhatott.

Roszzindulatú és lymphoproliferatív betegségek

Humira-val juvenilis idiopathiás arthritisben (polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben és enthesitis-asszociált arthritisben) szenvedő betegek körében végzett vizsgálatokban 655,6 betegévnyi expozíciónak kitett, 249 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Ezen kívül Crohn-betegségben szenvedő betegek körében Humira-val végzett vizsgálatokban 498,1 betegévnyi expozíciónak kitett, 192 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél Humira-val végzett vizsgálatban 80 betegévnyi expozíciónak kitett, 77 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást. Egy Humira-vizsgálat során 65,3 betegévnyi expozíciónak kitett, colitis ulcerosában szenvedő 93 gyermek- és serdülőkorú betegnél nem figyeltek meg malignitást. Uveitisben szenvedő gyermekeknél Humira-val végzett vizsgálatban 58,4 betegévnyi expozíciónak kitett, 60 pediátriai betegnél nem figyeltek meg malignitást.

A Humira hatásait közepesen súlyos vagy súlyos aktivitású rheumatoid arthritisben, spondylitis ankylopoeticában, spondylitis ankylopoeticának (SPA) megfelelő röntgeneltéréssel nem járó axiális spondyloarthritisben, arthritis psoriaticában, psoriasisban, hidradenitis suppurativában, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és uveitisben szenvedő betegeken értékelő legalább 12 hét időtartamú, felnőttek körében végzett pivotális vizsgálatok kontrollos szakaszaiban a következőképpen alakult a rosszindulatú daganatok gyakorisága (a lymphoma és a nem melanomás bőrrák kivételével): az 1000 betegévre számított gyakoriság (95%-os konfidencia intervallum) a 5291 Humira-val kezelt beteg esetében 6,8 (4,4; 10,5) míg az 3444 fős kontrollcsoportban 6,3 (3,4; 11,8) volt. (A kezelés medián időtartama a Humira-csoportban 4,0 hónap, a kontrollcsoportban 3,8 hónap volt.) A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Humira-val kezelt betegek esetében 8,8 (6,0; 13,0), míg a kontrollcsoportban 3,2 (1,3; 7,6) volt. E bőrrákok közül a laphám-carcinoma 1000 betegévre számított gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Humira-csoportban 2,7 (1,4; 5,4), a kontrollcsoportban 0,6 (0,1; 4,5) volt. A lymphomák 1000 betegévre vetített gyakorisága (95%-os konfidencia intervallum) a Humira-val kezelt betegek körében 0,7 (0,2; 2,7), a kontrollcsoportban 0,6 (0,1; 4,5) volt.

E vizsgálatok kontrollos szakaszai és a folyamatban lévő, valamint befejezett nyílt kiterjesztéses vizsgálatok összevont értékelése során, melyben összesen 6427 beteget kb. 3,3 év medián időtartamig követtek (több mint 26 439 betegév), a rosszindulatú daganatok (a lymphoma és a nem melanomás

bőrrák kivételével) 1000 betegévre számított gyakorisága 8,5 volt. A nem melanomás bőrrák 1000 betegévre vetített, megfigyelt aránya kb. 9,6, míg a lymphomáké kb. 1,3 volt.

A Humira forgalomba hozatala után (2003. január és 2010. december között), javarészt rheumatoid arthritises betegeken szerzett tapasztalatok alapján, a spontán jelentésekből származó, rosszindulatú daganatokra vonatkozó bejelentések gyakorisága kb. 2,7/1000 beteg-kezelési év. A spontán jelentésekből származó, nem melanomás bőrrákra és lymphomákra vonatkozó bejelentések gyakorisága 1000 beteg-kezelési évre számítva 0,2, illetve 0,3 volt (lásd a 4.4 pontban).

Adalimumabbal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően ritkán hepatosplenicus T-sejtes lymphomát jelentettek (lásd 4.4 pont).

Autoantitestek

A betegektől vett vérsavómintákban különböző időpontokban vizsgálták az autoantitesteket az I - V rheumatoid arthritis vizsgálatokban. Ezekben a vizsgálatokban, a negatív kiindulási antinukleáris antitest titerrel rendelkező betegek közül a Humira-val kezelt 11,9%-ánál, míg a placebóval vagy aktív kontrollal kezelt betegek 8,1%-ánál fejlődött ki antinukleáris antitest titer pozitivitás a 24. hétre. Az összes rheumatoid arthritis és arthritis psoriatica vizsgálatban a 3441 Humira-val kezelt beteg közül 2-nél alakultak ki újonnan fellépő lupus-szerű szindróma klinikai jelei. A beteg állapota javult, amint a kezelést abbahagyták. Egy beteg esetében sem alakult ki lupus-nephritis vagy központi idegrendszeri tünet.

Hepatobiliaris események

Rheumatoid arthritisben és arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 4-104 hetes ellenőrzött periódusban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése a Humira-val kezelt 3,7%-ánál, míg a kontrollkezelést kapó betegek 1,6%-nál fordult elő.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 4-17 éves és enthesitis-asszociált arthritisben szenvedő 6-17 éves betegeknél Humira-val végzett kontrollos III. fázisú vizsgálatok során a Humira-val kezelt betegek 6,1%-nál és a kontrollkezelésben részesülő betegek 1,3%-ánál a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett. A legtöbb GPT (ALAT)-szint emelkedés együttadott metotrexát-kezelés mellett fordult elő. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő, 2 - <4 éves betegeknél Humira-val végzett kontrollos III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő, hogy a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél Humira-val végzett, 4-52 hetes III. fázisú kontrollos vizsgálatokban a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése a Humira-val kezelt betegek 0,9%-ánál, valamint a kontrollal kezelt betegek 0,9%-nál fordult elő.

A gyermekkori Crohn-betegségben szenvedő betegeknél Humira-val végzett III. fázisú vizsgálatban két, testsúlyra korrigált fenntartó adagolási rend hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 52 kezelési hétig, testsúlyra korrigált indukciós kezelést követően. A vizsgálatok során a betegek 2,6%-ánál (5/192), akik közül 4 egyidejűleg immunszuppresszánszt is kapott, a GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának ≥ 3 szorosára emelkedett.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél Humira-val végzett, 12-24 hetes, III. fázisú vizsgálatokban a GPT (ALAT)-nek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése a Humira-val kezelt betegek 1,8%-ánál, a kontroll-kezelés mellett a betegek 1,8%-ánál fordult elő.

Plakkos psoriasisban szenvedő pediátriai betegeknél Humira-val végzett III. fázisú vizsgálatok során nem fordult elő a GPT (ALAT)-szintnek a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése.

Hidradenitis suppurativában szenvedő betegeknél a Humira-val (kezdő dózis a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg, melyet a 4. héttől kezdve hetente 40 mg követ) végzett kontrollós vizsgálatokban, a 12-16 hetes kontrollperiódusban a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára történő emelkedése a Humira-val kezelt betegek 0,3%-ánál, míg a kontrollal kezelt betegek 0,6%-ánál fordult elő.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél a Humira-val (kezdő dózis a 0. héten 80 mg, melyet az 1. héttől kezdve minden második héten adott 40 mg követett) végzett, 80 hétig tartó kontrollós vizsgálatokban, a Humira-val kezelt betegeknél 166,5 nap, a kontrollcsoportnál 105 nap medián expozíciós idő esetén, a GPT (ALAT)-szint normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára való emelkedése a Humira-val kezelt betegek 2,4%-ánál, a kontrollkezelés mellett a betegek 2,4%-ánál fordult elő.

Egy gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosában szenvedő betegek körében (N=93) Humira-val végzett, kontrollált III. fázisú vizsgálatban a következő adagolási sémák hatásosságát és biztonságosságát értékelték: a 0. és 1. héten a testtömeghez igazított 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg), és a 2. héten 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) indukciós dózis (N=63), vagy a 0. héten 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg), az 1. héten placebo, a 2. héten 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) indukciós dózis (N=30), amit minden második héten adott 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) fenntartó dózis (N=31), vagy hetente adott 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) fenntartó dózis (N=32) követ. A fenti dózisok mellett a betegek 1,1%-ánál (1/93) az ALAT a normálérték felső határának ≥ 3 -szorosára emelkedett.

A klinikai vizsgálatokban a magasabb GPT (ALAT)-szintű betegek tünetmentesek voltak valamennyi indikációban. Az esetek többségében az emelkedés átmeneti volt és a kezelés folytatása mellett megszűnt. A forgalomba hozatalt követően is beszámoltak májelégtelenségről és kevésbé súlyos olyan májbetegségekről is, amelyek megelőzhetik a májelégtelenséget, mint pl. a hepatitis, beleértve az autoimmun hepatitist az adalimumabbal kezelt betegeknél.

Egyidejű azatioprin/6-merkaptopurin-kezelés

Felnőttkori Crohn-betegségben végzett vizsgálatok során a rosszindulatú daganatokkal és súlyos fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos események nagyobb gyakoriságát észlelték Humira és azatioprin/6-merkaptopurin kombinációs kezelés során, mint az önmagában adott Humira-kezelés esetén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatok során nem észlelték dóziskorlátozó toxicitás jeleit. A legmagasabb vizsgált dózis az intravénásan beadott 10 mg/ttkg-os dózis többszöröse volt, amely az ajánlott dózis kb. 15-szörösét teszi ki.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, Tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- α)-gátlók
ATC kód: L04AB04

Hatásmechanizmus

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását azáltal, hogy megakadályozza a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF-receptorokkal.

Továbbá az adalimumab módosítja azokat a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását (ELAM-1, VCAM-1 és ICAM-1, melyek IC₅₀ értékei 0,1 – 0,2 nM).

Farmakodinámiás hatások

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek Humira-val való kezelését követően gyors csökkenés tapasztalható az akutfázis-fehérjék (C-reaktív protein - CRP), a süllyedés, illetve a citokinek (IL-6) szintjeiben, összehasonlítva a kezelés előtti kiindulási értékekkel. A porcszövet pusztulását eredményező szöveti remodelingért felelős matrix metalloproteinázok (MMP-1 és MMP-3) szérumszintjeiben is csökkenés tapasztalható a Humira alkalmazása után. A Humira-val kezelt betegeknél rendszerint a krónikus gyulladás hematológiai paramétereiben is javulás tapasztalható.

Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritisben, Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és hidradenitis suppurativában is a CRP-szint gyors csökkenését figyelték meg a Humira-kezelést követően. Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a gyulladásos markereket expresszáló sejtek számának csökkenését figyelték meg a vastagbélben, beleértve a TNF α csökkent expresszióját is. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai az adalimumabbal kezelt betegeknél a nyálkahártya gyógyulására utaló bizonyítékot mutattak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Rheumatoid arthritis

A Humira-t több mint 3000 betegen vizsgálták az összes rheumatoid arthritisben folytatott klinikai vizsgálat során. A Humira hatásosságát és biztonságosságát öt randomizált, kettős vak és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálat során vizsgálták. Néhány beteg akár 120 hónapig tartó kezelést kapott. A beadás helyén fellépő fájdalmat a Humira 40 mg/0,4 ml esetén két randomizált, aktív kontrolllos, egyszer vak, két időszakból álló keresztezett vizsgálatban vizsgálták.

Az RA I vizsgálatban 271 beteget értékelték. A résztvevők mind közepesen súlyos -súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő 18 éves és idősebb betegek voltak, akiknél legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer nem járt eredménnyel, és korábban a metotrexát heti 12,5-25 mg-os (10 mg metotrexát intolerancia esetén) dózisaival sem lehetett kielégítő hatást elérni, és akiknél a metotrexát dózisa a vizsgálatot megelőzően stabilan heti 10-25 mg volt. A vizsgálat során 20, 40 illetve 80 mg Humira-t vagy placebót kaptak minden második héten, 24 héten át.

Az RA II vizsgálatban 544 beteget értékelték. A betegek mind közepesen súlyos -súlyos rheumatoid arthritisben szenvedtek, 18 évesek vagy annál idősebbek voltak és esetükben legalább egy betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszer alkalmazása nem járt eredménnyel. 20, illetve 40 mg Humira-t kaptak subcutan injekció formájában minden második héten, placebóval az alternáló heteken vagy minden héten 26 héten át; illetve placebót kaptak minden héten azonos időtartamban. Egyéb betegséget befolyásoló reumaellenes gyógyszert nem kaphattak.

Az RA III vizsgálatban 619 közepesen súlyos és súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő, ≥ 18 éves beteget értékelték, akik nem megfelelően reagáltak a 12,5 – 25 mg közötti metotrexát dózisokra, vagy nem tolerálták a hetenkénti 10 mg metotrexátot. Ebben a vizsgálatban a betegeket három csoportra osztották. Az első csoportba tartozók placebo injekciót kaptak minden héten 52 héten át. A második csoport tagjai 20 mg Humira-t kaptak hetente, 52 héten át. A harmadik csoport 40 mg Humira-t kapott minden második héten és placebo injekciót az alternáló heteken. Az első 52 hetes kezelést követően 457 beteget egy nyílt, kiterjesztett fázisba választották be, melynek során kéthetente 40 mg Humira-t/ metotrexátot kaptak, legfeljebb 10 évig.

Az RA IV vizsgálat elsősorban a kezelés biztonságosságát volt hivatott felmérni. Ebbe a vizsgálatba 636 közepesen súlyos -súlyos rheumatoid arthritisben szenvedő, 18 éves és idősebb beteget vontak be. A vizsgálatban részt vevő betegek vagy soha nem szedtek betegséget befolyásoló reumaellenes szereket, vagy a korábban alkalmazott anti-rheumás kezelésüket folytatták, ha a kezelés legalább 28 napig változatlan volt. A kezelések metotrexát, leflunomid, hidroxiklorokin, szulfaszalazin és/vagy arany sók alkalmazását foglalták magukba. A betegeket 40 mg Humira vagy placebo adására randomizálták, a kezelést minden második héten 24 héten át kapták.

Az RA V vizsgálatban felnőtt, 799 közepesen súlyos -súlyos, aktív, korai (a betegség átlagos fennállási ideje kevesebb mint 9 hónap) rheumatoid arthritisben szenvedő, metotrexáttal még nem kezelt beteget vizsgáltak. A vizsgálat 104 hétig tartó időszaka alatt a kéthetente egyszer metotrexát-kombinációban adott 40 mg Humira, 40 mg Humira-monoterápia, illetve metotrexát-monoterápia hatását vizsgálták arra vonatkozóan, hogy a betegség okozta jelek és tünetek mérséklődnek-e, illetve rheumatoid arthritisben az ízületi károsodás előrehaladásának folyamata csökken-e. Az első 104 hét befejezését követően 497 beteget vontak be egy nyílt kiterjesztésű vizsgálatba, amelyben 40 mg Humira-t alkalmaztak minden 2. héten, legfeljebb 10 évig.

Mind az RA VI, mind az RA VII vizsgálatba 60 beteget vontak be, akik közepes súlyos – súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek és legalább 18 évesek voltak. A bevont betegek vagy éppen akkor Humira 40 mg/0,8 ml terápiában részesültek és az injekció beadás helyén fellépő fájdalmat átlagosan legalább 3 cm-nek értékelték (egy 0-10-ig terjedő vizuális analóg skálán), vagy bionáív betegek voltak, akik akkor kezdték a Humira 40 mg/0,8 ml terápiát. A betegeket úgy randomizálták, hogy egyszeri adag Humira 40 mg/0,8 ml injekciót vagy Humira 40 mg/0,4 ml injekciót kapjanak, amelyet a következő beadásnál egyszeri adag követett a másik injekcióból.

Az RA I, II, és III vizsgálatokban az elsődleges végpont, míg az RA IV vizsgálatban a másodlagos végpont azon betegek százalékos aránya volt, akiknél a 24, illetve 26 hét leteltével kialakult az ACR 20 válasz. Az V. vizsgálatban az elsődleges végpont az ACR 50 választ adó betegek százalékos aránya volt a vizsgálat 52. hetében. Az RA III és RA V vizsgálatban további elsődleges végpontot jelentett az 52. hétre a betegség progressziójának lassulása (röntgenfelvételek alapján). Az RA III vizsgálatban elsődleges végpont volt még az életminőség megváltozása. Az RA VI és VII vizsgálatokban a beadás helyén tapasztalt fájdalom volt az elsődleges végpont közvetlenül az injekció beadását követően, egy 0-10-ig terjedő vizuális analóg skálán mérve.

ACR-válasz

Az ACR 20, 50 vagy 70-es választ produkáló Humira-kezelt betegek százalékos aránya állandó volt az RA I, II, és III vizsgálatokban. Minden második héten adott 40 mg-os dózissal elért eredmények összefoglalása található az 5. táblázatban.

5. táblázat
ACR-válasz placebokontrollos vizsgálatokban
(Betegek százaléka)

Válasz	RA I vizsgálat ^{a**}		RA II vizsgálat ^{a**}		RA III Vizsgálat ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Humira ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Humira ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Humira ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 hónap	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 hónap	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 hónap	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 hónap	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%

^a RA I vizsgálat 24. héten, RA II vizsgálat 26. héten, RA III vizsgálat 24. és 52. héten

^b 40 mg Humira minden második héten alkalmazva

^c MTX = metotrexát

^{**} p < 0,01, Humira versus placebo

NA: nincs adat

Az RA I-IV vizsgálatokban az ACR-választ alkotó kritériumok (duzzadt és érzékeny ízületek száma, a beteg és az orvos értékelése a betegség aktivitásáról és a fájdalomról, rokkantsági index (HAQ), CRP (mg/dl) érték) mindegyike egyedileg is javulást mutatott 24. illetve 26. héten a placebocsoporthoz képest. Az RA III vizsgálatban ez a javuló tendencia 52 héten át tartott.

Az RA III vizsgálat nyílt kiterjesztésének legfeljebb 10 éves követési fázisában az ACR-választ adó betegek többségénél fennmaradt a válasz. A minden második héten Humira-val kezelt 207 beteg közül 114 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os Humira-kezelést 5 éven keresztül. Közülük 86 (75,4%) mutatott ACR 20 választ, 72 beteg (63,2%) ACR 50 választ és 41 beteg (36%) ACR 70 választ. A 207 beteg közül 81 beteg folytatta a 2 hetenkénti 40 mg-os Humira-kezelést 10 éven keresztül. Közülük 64 beteg (79,0%) adott ACR 20 választ, 56 beteg (69,1%) ACR 50 választ és 43 beteg (53,1%) ACR 70 választ.

Az RA IV vizsgálatban, a Humira-val és a standard terápiával kezelt betegek szignifikánsan jobb ACR 20 választ értek el mint a placebóval és a standard terápiával kezelték (p < 0,001).

Az RA I-IV vizsgálatban, a Humira-val kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan jobb ACR 20 és 50 választ értek el a placebocsoporttal összehasonlítva, már egy vagy két héttel a vizsgálat kezdete után.

Az RA V vizsgálatban, amelybe metotrexát-kezelésben korábban nem részesült korai rheumatoid arthritises betegeket vontak be, a Humira/metotrexát kombinációs kezelés gyorsabb és jelentősen nagyobb ACR-választ adott, mint a metotrexát, vagy a Humira-monoterápia az 52. héten és a hatás fennmaradt a 104. hétig (lásd 6. táblázat).

6. táblázat
ACR-válasz az RA V vizsgálatban (a betegek százalékéka)

Válasz	MTX (n = 257)	Humira (n = 274)	Humira/MTX (n = 268)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
ACR 20						
52. hét	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104. hét	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. hét	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104. hét	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. hét	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104. hét	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

^a a p-érték a metotrexát-monoterápia és a Humira/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

^b a p-érték a Humira-monoterápia és a Humira/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

^c a p-érték a Humira-monoterápia és a metotrexát-monoterápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésében az ACR-válasz aránya fennmaradt a legfeljebb 10 éves követés alatt. Az 542 betegből, akiket 2 hetente 40 mg Humira-ra randomizáltak, 170 betegnél folytatták a 40 mg Humira-kezelést minden 2. héten, 10 éven keresztül. Közülük 154 beteg (90,6%) adott ACR 20 választ, 127 beteg (74,7%) adott ACR 50 választ és 102 beteg (60,0%) adott ACR 70 választ.

Az 52. héten a Humira/metotrexát kombinációval kezelt betegek 42,9%-a klinikai remisszióba került (DAS28 (CRP) < 2,6) összehasonlítva a metotrexát-monoterápiát kapó 20,6% és Humira-monoterápiában részesült 23,4% beteggel. A Humira/metotrexát kombinációs terápia klinikailag és statisztikailag jobb volt, mint a metotrexát ($p < 0,001$) és Humira-monoterápia ($p < 0,001$) az alacsony betegségaktivitási szint elérése tekintetében, amennyiben korai közepesen súlyos - súlyos rheumatoid arthritisük volt. A két monoterápiás karon kapott válasz hasonló volt ($p = 0,447$). Az eredetileg Humira-monoterápiára vagy Humira/methotrexát kombinációra randomizált 342 beteg közül, akik beléptek a nyílt kiterjesztés vizsgálatba, 171 beteg fejezte be a 10 éves Humira-kezelést. Közülük 109 beteg (63,7%) került remisszióba a 10 év alatt.

Radiológiai válasz

Az RA III vizsgálatban, amelyben a Humira-val kezelt betegek rheumatoid arthritisé átlagosan 11 éve állt fenn, az ízületek szerkezeti károsodását radiológiailag értékelték és a változást módosított teljes Sharp-pontértékkel (Total Sharp Score, TSS) és összetevőivel, az eróziós pontértékkel és az ízületi rés beszűkülésének pontértékével fejezték ki. Humira-val/metotrexáttal kezelt betegeknél szignifikánsan kisebb mértékű radiológiai progressziót mutattak ki a 6. és 12. hónapban, mint a csak metotrexáttal kezelt betegeknél (lásd 7. táblázat).

Az RA III vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális károsodás progressziójának csökkent mértéke 8 és 10 évig fenntartható a betegek egy részénél. Az eredetileg minden második héten 40 mg Humira-val kezelt 207 beteg közül 81-et értékelték radiológiailag a 8. évben. Közülük 48 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp-pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy még alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest. Az eredetileg minden második héten 40 mg Humira-val kezelt 207 beteg közül 79-et értékelték radiológiailag a 10. évben. Közülük 40 betegnél nem észlelték a strukturális károsodás progresszióját, melynek definíciója a Teljes Sharp-pontértékben bekövetkezett 0,5 vagy ennél alacsonyabb változás volt a kiindulási értékhez képest.

7. táblázat
Az RA III vizsgálatban észlelt radiológiai változások átlaga 12 hónapot követően

	Placebo/ MTX ^a	Humira/MTX 40 mg kéthetente	Placebo/MTX- Humira/MTX (95%-os konfidencia intervallum) ^b	p-érték
Teljes Sharp- pontérték	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Eróziós pontérték	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN ^d -pontérték	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a metotrexát

^b 95%-os konfidencia intervallum a metotrexát és a Humira pontértékeinek változása közötti különbségre

^c rank analízis alapján

^d Ízületi rés beszűkülése (JSN-Joint Space Narrowing)

Az RA V vizsgálatban az ízületi károsodást radiológiailag is értékelték és módosított teljes Sharp-pontokban fejezték ki (lásd 8. táblázat).

8. táblázat
Átlagos radiológiai változások az 52. héten az RA V vizsgálatban

	MTX n = 257 (95%-os konfidencia intervallum)	Humira n = 274 (95%-os konfidencia intervallum)	Humira/MTX n = 268 (95%-os konfidencia intervallum)	p-érték ^a	p-érték ^b	p-érték ^c
Teljes Sharp- pontérték	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Eróziós pontérték	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN- pontérték	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a a p-érték a metotrexát-monoterápia és a Humira/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

^b a p-érték a Humira-monoterápia és a Humira/metotrexát kombinációs terápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

^c a p-érték a Humira-monoterápia és a metotrexát-monoterápia páros összehasonlítása alapján, Mann-Whitney U-teszt szerint

Ötvenkét, illetve 104 hétig tartó kezelés után a progresszió nélküli betegek százaléka (a módosított teljes Sharp-pontérték változása a kiinduláshoz képest $\leq 0,5$) szignifikánsan magasabb volt a Humira/metotrexát kombinációs kezelésben részesült betegeknél (rendre 63,8%, illetve 61,2%) összehasonlítva a metotrexát-monoterápia eredményével (rendre 37,4% és 33,5%, $p < 0,001$) és Humira-monoterápiával (rendre 50,7%, $p < 0,002$ és 44,5%, $p < 0,001$).

Az RA V vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztésének 10. évében a módosított teljes Sharp-pontérték átlagos változása a kiinduláshoz képest az eredetileg metotrexát-monoterápiára, Humira-monoterápiára és Humira/metotrexát kombinációs terápiára randomizált betegeknél sorrendben 10,8; 9,2 és 3,9 volt. A radiológiai progressziót nem mutató betegeknél az arány sorrendben 31,3%, 23,7% és 36,7% volt.

Életminőség és fizikai aktivitás

Az Egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire-HAQ) rokkantsági indexének segítségével a négy eredeti és megfelelő kontrollt alkalmazó vizsgálatban megvizsgálták az egészségfüggő életminőséget és fizikális működést, illetve az RA III vizsgálatban ez egy előre megállapított elsődleges végpontja volt a vizsgálatnak az 52. héten. A Humira, adagolási módtól és dózistól függetlenül, mind a négy vizsgálatban a kiinduláshoz viszonyítva a vizsgált hat hónap alatt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a HAQ rokkantsági indexében a placebóval összehasonlítva, és az RA III. vizsgálatban ugyanezt észlelték az 52. héten. A Rövid Egészségfelmérés (Short Form Health Survey (SF 36)) eredményei is alátámasztják a fentieket, a kéthetente alkalmazott 40 mg-os dózis esetében a fizikális komponensre (PCS) adott értékek, illetve a fájdalmat valamint a vitalitást mérő értékek is statisztikailag szignifikáns javulást mutattak. A krónikus betegségek terápiájának funkcionális felmérését szolgáló kérdőívben (FACIT) a fáradtságra adott értékek alapján statisztikailag jelentős javulás állapítható meg mindhárom vizsgálatban, amelyben ezt kiértékeltek (RA I, III, IV vizsgálatok).

Az RA III vizsgálatban a nyílt kezelés során a betegek többsége, akiknél a fizikai funkció javulása volt megfigyelhető és folytatták a kezelést, a javulás 520 héten (120 hónap) keresztül fennmaradt. Az életminőség javulását legfeljebb 156 hétig (36 hónap) mérték, és a javulás ezalatt az idő alatt fennmaradt.

Az RA V vizsgálatban az 52. héten a HAQ rokkantsági indexben és az SF 36 fizikai összetevőiben mutatkozó javulás nagyobb volt ($p < 0,001$) a Humira/metotrexát kombinációs kezelést kapott csoportban, mint a metotrexát- és Humira-monoterápiákban. Ezek a változások a 104. hétig fennálltak. A 250 betegnél, akik befejezték a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatot, a fizikai funkció javulása a kezelés 10 éve alatt fennmaradt.

Fájdalom a beadás helyén

Az RA VI és VII-es vizsgálatok összesített adatai alapján statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető az injekció beadásának helyén fellépő azonnali fájdalomban a Humira 40 mg/0,8 ml és a Humira 40 mg/0,4 ml között (a 0-10 cm-es vizuál analóg skálán átlagosan 3,7 cm szemben az 1,2 cm-rel, $P < 0,001$). Ez 84%-os medián fájdalomcsökkenést mutat az injekció beadásának helyén.

Psoriasis

A Humira biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős vak vizsgálatokban értékelték olyan krónikus, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében ($\geq 10\%$ testfelület-érintettség és ≥ 12 , ill. ≥ 10 Psoriasis Area and Severity Index [PASI]), akik szisztémás vagy fototerápiás kezelésre vártak. A Psoriasis I és II vizsgálatokba beválogatott betegek 73%-a kapott már korábban szisztémás kezelést vagy fototerápiát. A Humira biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos -súlyos krónikus plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek körében is értékelték egy randomizált kettős vak vizsgálat során (Psoriasis III vizsgálat), akik egyidejűleg a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban is szenvedtek és szisztémás kezelésre vártak.

A Psoriasis I (REVEAL) vizsgálatban 1212 beteg állapotát értékelték három kezelési időszakban. Az „A” időszakban a betegek placebót vagy 80 mg kezdő dózisú Humira-t kaptak, amelyet egy héttel a kezdő dózist követően minden második héten 40 mg adaggal folytattak. Tizenhat hetes kezelés után a legalább PASI 75 választ (a kiindulási értékhez képest legalább 75%-os PASI-pontszám-javulást) mutató betegek egy „B” időszakba léptek, amelyben nyílt elrendezésben, minden második héten 40 mg Humira-t kaptak. A 33. héten $\geq$ PASI 75 választ mutató és eredetileg az „A” időszakban aktív kezelést kapók közé randomizált betegeket a „C” időszakban újrandomizálták, hogy további 19 héten át minden második héten 40 mg Humira-t vagy placebót kapjanak. Minden kezelési csoportot figyelembe véve a kiindulási PASI-pontérték 18,9 volt, míg a kiindulási PGA-pontszám a „közepestől” (a vizsgálatban résztvevők 53%-a) a „súlyosig” (41%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

A Psoriasis II vizsgálatban (CHAMPION) a Humira hatásosságát és biztonságosságát a metotrexátéval és a placeboéval hasonlították össze 271 beteg részvételével. A betegek placebót, egy kezdeti, 7,5 mg-os metotrexát-dózist kaptak, és azt követően az adagot legfeljebb a 12. hétig, 25 mg-os maximális dózissal emelték, vagy egy 80 mg-os Humira kezdő dózisban részesültek, amit 16 hétig kéthetente 40 mg-os adag követett (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve). Nincs a Humira- és a metotrexát-kezelést 16 hétnél hosszabb idő után összehasonlító adat. A metotrexátot szedő és $\geq$ PASI 50 választ a 8. és/vagy a 12. héten elérő betegeknél nem növelték tovább a dózist. Minden kezelési csoportot figyelembe véve az átlagos PASI-pontszám 19,7 volt, míg a kiindulási PGA-pontszám az „enyhétől” (< 1%) a „közepesen át” (48%) a „súlyosig” (46%) és a „nagyon súlyosig” (6%) terjedt.

Az összes II. és III. fázisú psoriasis vizsgálatban részt vevő beteg alkalmas volt egy nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba való beválogatásra, amelyben a Humira-t legalább további 108 héten át adták.

A Psoriasis I és II vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási időponttól a 16. hétig PASI 75 választ értek el (lásd 9. és 10. táblázat).

9. táblázat
Psoriasis I (REVEAL) vizsgálat
Hatékonyági eredmények a 16. héten

	Placebo N = 398 n (%)	Humira 40 mg minden második héten N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: tiszta/minimális	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a A PASI 75 választ elért betegek százalékos aránya középértékre korrigált arány formájában került kiszámításra		
^b $p < 0,001$, Humira vs. placebo		

10. táblázat
Psoriasis II (CHAMPION) vizsgálat
Hatékonyági eredmények a 16. héten

	Placebo N = 53 n (%)	Metotrexát N = 110 n (%)	Humira 40 mg minden második héten N = 108 n (%)
$\geq$PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: tiszta/minimális	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a $p < 0,001$ Humira vs. placebo			
^b $p < 0,001$ Humira vs. metotrexát			
^c $p < 0,01$ Humira vs. placebo			
^d $p < 0,05$ Humira vs. metotrexát			

A Psoriasis I vizsgálatban a PASI 75 választ adó és a 33. héten újra placebóra randomizált betegek 28%-ánál „a megfelelő terápiás válasz elvesztését” (a PASI-pontszám a 33. hét után és az 52. héten vagy előtte, amely a kiindulási értékhez képest $<$ PASI 50 választ eredményez, a 33. héthez viszonyítva minimum 6 PASI-pontos növekedéssel) tapasztalták, a Humira-kezelést folytató betegeknél észlelt 5%-kal szemben ($p < 0,001$). Azok közül a betegek közül, akik a placebóra ismételt

randomizálást követően elvesztették a megfelelő választ, és akiket beválogattak a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatba, a 12, illetve 24 hetes újbóli kezelést követően sorrendben 38% (25/66) és 55% (36/66) nyerte vissza a PASI 75 választ.

A 16. és a 33. héten összesen 233 PASI 75 reszponder részesült folyamatos Humira-kezelésben 52 héten át a Psoriasis I vizsgálatban, és folytatta a Humira alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknek 74,7%, illetve 59,0% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben non-reszpondernek tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dózis-eszkalációra került sor, a PASI 75 és a tiszta vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknek 69,6%, illetve 55,7% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Összesen 347, stabil reszponder vett részt egy, a kezelés abbahagyását majd újrakezdését elemző nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A kezelés abbahagyásának időszakában a psoriasis tünetei a relapsusig („közepesen súlyos” vagy rosszabb PGA-ra csökkenés) eltelő kb. 5 hónapos medián időtartam mellett újultak ki. A megvonásos időszakban ezek közül a betegek közül egynél sem alakult ki rebound hatás. Az összes olyan beteg 76,5%-ánál (218/285), akik újból elkezdték a kezelést, „tiszta” vagy „minimális” PGA terápiás válasz alakult ki 16 héttel a kezelés újrakezdése után, függetlenül attól, hogy volt-e relapsusuk a kezelés abbahagyása során (69,1% [123/178] olyan betegeknek, akiknek volt relapsusuk és 88,8% [95/107] olyanoknak, akiknek nem volt relapsusuk a kezelés abbahagyásának időszakában). Hasonló biztonságossági profilt figyeltek meg a kezelés újrakezdése során, mint abbahagyása előtt.

A placebohoz (I és II vizsgálat) és a metotrexáthoz (II vizsgálat) képest a kiindulási értéktől számítva a 16. héten a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI – Dermatology Life Quality Index) jelentős javulását igazolták. Az I. vizsgálatban az SF-36 fizikális és mentális összetevő összesített pontszámaként kifejezett javulás szintén jelentős volt a placebohoz képest.

Egy nyílt elrendezésű vizsgálatban, amelyben a betegek dózisát a kéthetenkénti 40 mg-ról heti 40 mg-ra növelték az 50% alatti PASI-válasz miatt, 26,4% (92/349 beteg) és 37,8% (132/349 beteg) ért el PASI 75 választ a 12., illetve a 24. héten.

A Psoriasis III vizsgálat (REACH) a Humira hatásosságát és biztonságosságát hasonlította össze placebóval 72 betegnél, akik közepesen súlyos -súlyos krónikus plakkos psoriasisban és a kézfejet és/vagy a lábfejet érintő psoriasisban szenvedtek. A betegek placebót vagy 80 mg Humira kezdő dózist kaptak, amelyet 40 mg Humira követett minden második héten (egy héttel a kezdő dózis után kezdve) 16 héten keresztül. A 16. héten a Humira-t kapó betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb arányban (30,6%) értek el „tiszta” vagy „majdnem tiszta” PGA-pontszámot a kézfejek és/vagy lábfejek vonatkozásában a placebót kapó betegekhez képest (4,3%) [$P = 0,014$].

A Psoriasis IV vizsgálatban a Humira hatásosságát és biztonságosságát placebóval hasonlították össze 217 felnőtt, közepesen súlyos-súlyos köröm-psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél. A betegek 80 mg kezdő dózist követően kéthetente 40 mg Humira-t kaptak (egy héttel a kezdő dózis beadása után kezdve), vagy placebokezelésben részesültek 26 hétig, amelyet nyílt elrendezésű Humira-kezelés követett további 26 héten át. A köröm-psoriasis értékelése tartalmazta a módosított köröm-psoriasis súlyossági indexet (mNAPSI, Modified Nail Psoriasis Severity Index), a köröm-psoriasis kezelőorvosok általi globális értékelését (PGA-F, Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) és a köröm-psoriasis súlyossági indexet (NAPSI) (lásd 11. táblázat). A Humira köröm-psoriasisban kifejtett kedvező hatását különböző mértékű bőrérzékenység mellett ($BSA \geq 10\%$ (a betegek 60%-a) és $BSA < 10\%$ és $\geq 5\%$ (a betegek 40%-a)) igazolták.

11. táblázat
Psoriasis IV vizsgálat hatásossági eredmények a 16., 26. és 52. héten

Végpont	16. hét		26. hét		52. hét
	Placebokontrollos		Placebokontrollos		Nyílt elrendezés
	Placebo N = 108	Humira 40 mg kéthetente N = 109	Placebo N = 108	Humira 40 mg kéthetente N = 109	Humira 40 mg kéthetente N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F tiszta/minimális és ≥2 fokozatú javulás (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Teljes köröm NAPSI százalékos változása (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p<0,001, Humira vs. placebo					

A Humira-val kezelt betegeknél a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI) statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 26. héten a placebohoz képest.

Hidradenitis suppurativa

A Humira biztonságosságát és hatásosságát olyan közepesen súlyos - súlyos aktivitású hidradenitis suppurativában (HS) szenvedő felnőtt betegeknél értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokkal és egy nyílt kiterjesztéses vizsgálatral, akik a 3 hónapos szisztémás antibiotikum kezelést nem tolerálták, ellenjavallt volt náluk, vagy nem adtak kielégítő választ. A HS-I és HS-II-es betegeknél legalább 3 tályoggal vagy gyulladásos csomóval járó Hurley Stage II vagy Hurley Stage III stádiumú betegségük volt.

A HS-I vizsgálat (PIONEER I) 307 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisú placebót vagy Humira-t kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4-11. hétig. A vizsgálat alatt nem volt megengedett antibiotikum együttes alkalmazása. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket akik az A periódusban Humira-t kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg Humira minden héten, 40 mg Humira minden második héten, vagy placebo 12-35. hétig). Az A periódusban placebóra randomizált kapó betegek a B periódusban 40 mg Humira-t kaptak minden héten.

A HS-II (PIONEER II) vizsgálat 326 beteget értékelt 2 kezelési periódusban. Az A periódusban a betegek 160 mg telítő dózisú placebót vagy Humira-t kaptak a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten és 40 mg-ot minden héten a 4-11. hétig. A betegek 19,3%-a folytatta a kiindulási orális antibiotikum terápiát a vizsgálat alatt. A 12 hétig tartó terápia után azokat a betegeket, akik az A periódusban Humira-t kaptak, a B periódusban ismét randomizálták, a 3 kezelési csoport egyikébe (40 mg Humira minden héten, 40 mg Humira minden második héten, vagy placebo a 12-35. hétig). Az A periódusban véletlenszerűen placebót kapó betegeknél a B periódusban is placebót adtak.

A HS-I és HS-II vizsgálatban részt vevő betegek jogosultak voltak egy nyílt, kiterjesztéses vizsgálatba bekerülni, melyben 40 mg Humira-t kaptak minden héten. Az átlagos expozíció a teljes, adalimumabbal kezelt populációban 762 nap volt. A 3 vizsgálat alatt a betegek helyi fertőtlenítő lemosót használtak naponta.

Klinikai válasz

A gyulladásos léziók csökkenését és a tályogok és váladékozó fistulák romlásának megelőzését a Hidradenitis suppurativa klinikai válasszal értékelték (HiSCR – Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; az összes tályog és gyulladásos góc számának legalább 50%-os csökkenése, a tályogok és váladékozó fistulák számának növekedése nélkül, a vizsgálat megkezdéséhez képest). A HS-sel összefüggő bőrfájdalom csökkenését egy numerikus skála segítségével értékelték azoknál a betegeknél, akik a 11 pontos skálán 3 vagy magasabb kiindulási pontszámmal léptek be a vizsgálatba.

A 12. héten jelentősen nagyobb volt az aránya azoknak a Humira-val kezelt betegeknek a placebót kapó betegekhez képest, akik elérték a HiSCR-t. A 12. héten a HS-II vizsgálatban résztvevő betegek jelentősen nagyobb arányánál tapasztalták a HS-sel összefüggő bőrfájdalom klinikailag jelentős csökkenését (lásd 12. táblázat). A Humira-val kezelt betegeknél a kezelés első 12 hete alatt jelentősen lecsökkent a betegség kiújulásának kockázata.

12. táblázat: Hatékonysági eredmények a 12. héten, HS I és II vizsgálat

	HS-I vizsgálat		HS-II vizsgálat	
	Placebo	Humira 40 mg hetente	Placebo	Humira 40 mg hetente
Hidradenitis suppurativa klinikai válasz (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%) ***
≥30%-os bőrfájdalom csökkenés ^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 versus placebo ^a Az összes randomizált betegnél. ^b Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HS-sel összefüggő bőrfájdalom értéke ≥ 3 a 0-10-ig terjedő Numerikus skála alapján: 0 = nincs bőrfájdalom, 10 = olyan súlyos bőrfájdalom, amit csak el lehet képzelni.				

A minden héten 40 mg Humira adagolásán alapuló kezelés jelentősen lecsökkentette a tályogok és váladékozó fistulák romlásának kockázatát. A HS-I és HS-II vizsgálat első 12 hetében megközelítőleg kétszer annyi, a placebocsoportba tartozó betegnél tapasztaltak romló tályogokat (23,0% vs 11,4%) és váladékozó fistulák (30,0% vs 13,9%), mint a Humira csoport betegeinél.

A bőr-specifikus egészséggel kapcsolatos életminőségben bekövetkező számottevő javulást mutattak ki a placebóhoz képest a 12. héten a kiindulási értékéhez képest a Dermatológiai Élet Minőség Index-szel (DLQI; HS-I és HS-II vizsgálat), a beteg gyógyszeres kezeléssel való általános megelégedettségében a Kezelési Elégedettségi Kérdőív – gyógyszerelés részével (TSQM, HS-I és HS-II vizsgálatok) és a fizikai egészséggel az SF-36 fizikai komponens összefoglaló pontszám által (HS-I vizsgálat).

Azoknál a betegeknél akik a 12. héten legalább részlegesen reagáltak a heti 40 mg Humira-ra, a 36. hétre a HiSCR arány magasabb volt azoknál, akik hetente folytatták a Humira alkalmazását, mint azoknál, akiknél az adagolás gyakorisága kéthetenkéntire csökkent, vagy akiknél abbahagyták a kezelést (lásd 13. táblázat).

13. táblázat: A HiSCR-t^b elérő betegek^a aránya a 24. és 36. héten a heti Humira adagolás megváltoztatása után a 12. héten

	Placebo (kezelés megszakítva) N = 73	Humira 40 mg minden 2. héten N = 70	Humira 40 mg hetente N = 70
24. hét	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. hét	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
^a Betegek, akik legalább részleges választ adtak a heti 40 mg Humira-ra a 12. hét után ^b Azoknál a betegeknél, akik megfeleltek a válaszreakció megszűnésének vagy a javulás hiányának protokollban meghatározott kritériumainak, leállították a kezelést, és nem reagálóknak számítottak.			

Azoknál a betegeknél, akik legalább részlegesen reagáltak a 12. héten, és akik folyamatos heti Humira terápiát kaptak, a HiSCR arány a 48. héten 68,3%, a 96. héten pedig 65,1% volt. A heti 40 mg

Humira-val történő hosszabb távú kezelés során a 96. hétig nem azonosítottak új, biztonságossági eseményt.

Azoknál a betegeknél, akiknél a 12. héten leállították a Humira kezelést a HS-I és HS-II vizsgálatban, a HiSCR arány 12 héttel a 40 mg Humira heti adagolásának újbóli bevezetése után visszatért hasonló szintre, mint amit a leállítás előtt megfigyeltek (56,0%).

Crohn-betegség

A Humira biztonságosságát és hatásosságát több mint 1500, közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CDAI [Crohn's Disease Activity Index – Crohn-betegség aktivitási index] $\geq 220 - \leq 450$) szenvedő betegnél értékelték randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban. Az aminoszalicilátok, kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok alkalmazását változatlan dózisban engedélyezték; e szerek legalább egyikét a betegek 80%-a továbbra is kapta.

A klinikai remisszió indukcióját (meghatározás szerint CDAI < 150) két vizsgálat a CD I (CLASSIC I) és a CD II (GAIN) értékelt. A CD I vizsgálatban 299, TNF-antagonistával korábban még nem kezelt beteget soroltak véletlenszerűen a négy terápiás csoport valamelyikébe (placebokezelés a 0. és a 2. héten; 160 mg Humira a 0. és 80 mg a 2. héten; 80 mg Humira a 0. és 40 mg a 2. héten; 40 mg Humira a 0. és 20 mg a 2. héten). A CD II vizsgálatban 325 beteget, akinél hatástalanná vált az infliximab, vagy infliximab-intolerancia állt fenn, véletlenszerű besorolás alapján a 0. héten 160 mg, illetve a 2. héten 80 mg Humira-val vagy a 0. és a 2. héten adott placebóval kezeltek. A primer nem reagálókat kizárták a vizsgálatokból, ezért ezeket a betegeket a továbbiakban nem értékelték.

A klinikai remisszió fenntartását a CD III (CHARM) vizsgálat értékelt. A CD III vizsgálatban 854 beteget kezeltek nyílt vizsgálati elrendezésben, a 0. héten 80 mg, a 2. héten 40 mg dózissal. A 4. héten a résztvevőket véletlenszerűen sorolták be minden második héten 40 mg dózissal, hetente 40 mg dózissal vagy placebóval kezelt csoportba, összességében 56 hetes vizsgálati időtartammal. A kezelés 4. hetében a klinikailag reagáló (a CDAI ≥ 70 pontos csökkenése) betegek csoportját rétegezték, és eredményeiket a kezelésre a 4. hétig klinikailag nem reagáló betegektől különválasztva értékelték. A 8. hét után engedélyezték a kortikoszteroid fokozatos csökkentését.

A 14. táblázat a CD I és a CD II vizsgálat során kiváltott remisszió gyakoriságát és a kezelésre reagáló betegek részarányát összegezi.

14. táblázat
Klinikai remisszió és válasz indukciója
(a betegek százalékáa)

	CD I vizsgálat: Infliximab-naív betegek			CD II vizsgálat: Infliximabmal már kezelt betegek	
	Placebo N = 74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Humira 160/80 mg N = 159
4. hét					
Klinikai remisszió	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinikai válasz (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Az összes p-érték a Humira *versus* placebokezelés során regisztrált részarányok páronkénti összehasonlításaira vonatkozik.

* p < 0,001

** p < 0,01

A 160/80 mg, illetve a 80/40 mg dózisú indukciós kezeléseket után a 8. héten hasonló remissziós rátát regisztráltak; a 160/80 mg dózissal kezelt csoportban gyakrabban észleltek mellékhatásokat.

A CD III vizsgálat 4. hetében a betegek 58%-án (499/854) mutatkozott klinikai hatás; a primer elemzést ezeknek a résztvevőknek az eredményein végezték el. A kezelésre a 4. héten klinikailag reagáló betegek 48%-át korábban már kezelték más TNF-antagonistával. A tartós remissziót elérte, illetve a kezelésre reagáló betegek részarányát a 15. táblázat mutatja be. A klinikai remisszióban lévő betegek részaránya viszonylag állandó maradt, függetlenül a TNF-antagonista-expozíciótól.

Az 56. hétre a placebohoz képest az adalimumab esetén statisztikailag szignifikánsan csökkent a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek száma.

15. táblázat
A klinikai remisszió és válasz fenntartása
(betegek százaléka)

	Placebo	40 mg Humira minden második héten	40 mg Humira hetente
26. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	17%	40%*	47%*
Klinikai válasz (CR-100)	27%	52%*	52%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56. hét	N = 170	N = 172	N = 157
Klinikai remisszió	12%	36%*	41%*
Klinikai válasz (CR-100)	17%	41%*	48%*
Szteroid-kezelés nélkül is ≥ 90 napja remisszióban lévő betegek ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ Humira-val *versus* placeboval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** $p < 0,02$ Humira-val *versus* placeboval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a A vizsgálat kezdetekor kortikoszteroidokkal kezelt betegek közül.

A kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek közül a fenntartó Humira-kezelésben részesülők 43%-án, míg a placebokezelésben részesülők 30%-án jelentkezett terápiás hatás a 12. hétig. Ezek az eredmények amellől szólnak, hogy egyes, a kezelésre a 4. hétig nem reagáló betegek fenntartó kezelését előnyös lehet a 12. hétig folytatni. A kezelést a 12. héten túl is folytatva már nem nőtt számottevően a kezelésre reagálók részaránya (lásd 4.2 pont).

A CD I vizsgálat 117/276 betegét, míg a CD II és III vizsgálat 272/777 betegét követték nyílt adalimumab-kezelés alatt legalább 3 éven keresztül. Sorrendben 88, illetve 189 betegnél maradt fent a klinikai remisszió. Sorrendben 102 és 233 betegnél maradt fent a klinikai válasz (CR-100).

Életminőség

A CD I és a CD II vizsgálatban statisztikailag szignifikáns javulást értek el a betegségspecifikus Gyulladásos bélbetegség kérdőív (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) összpontszámában a kezelés 4. hetében azoknál a betegeknél, akiket véletlenszerűen a Humira 80/40 mg, illetve Humira 160/80 mg csoportba soroltak be, a placebo csoportba sorolt betegekével összehasonlítva, és ezt észlelték a CD III vizsgálat során is a 26. és az 56. héten az adalimumabbal, illetve placeboval kezelt betegcsoportokban.

Colitis ulcerosa

A Humira többszörös adagjának biztonságosságát és hatásosságát értékelték közepesen súlyos-súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél (Mayo pontszám 6-12, endoszkópos alpontszám 2-3) randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatokban.

Az UC-I vizsgálatban 390, korábban TNF-antagonista kezelésben nem részesült beteget randomizáltak 3 csoportba: az egyik csoport a 0. és 2. héten placebót kapott, a másik csoport a 0. héten 160 mg, a 2. héten 80 mg Humira-t, míg a harmadik csoport a 0. héten 80 mg, a 2. héten pedig 40 mg Humira-t kapott. A 2. hét után a betegek mindkét adalimumab karon kéthetenként 40 mg Humira-t kaptak. A klinikai remissziót (meghatározás szerint a Mayo pontszám legfeljebb 2 és egyik endoszkópos alpontszám sem nagyobb mint 1) a 8. héten értékelték.

Az UC-II vizsgálatban 248 beteg kapott 160 mg Humira-t a 0. héten, 80 mg-ot a 2. héten, majd ezt követően 40 mg-ot minden második héten, míg 246 betegnek placebót adtak. A klinikai eredményeket a 8. héten a remisszió indukciójára vonatkozóan, az 52. héten a remisszió fenntartására vonatkozóan értékelték.

A 160/80 mg indukciós Humira-kezelésben részesülő betegek statisztikailag szignifikánsan nagyobb százalékban mutattak klinikai remissziót a 8. héten a placebohoz képest az UC-I vizsgálatban (sorrendben 18%, illetve 9%, $p = 0,031$) és az UC-II vizsgálatban (sorrendben 17%, illetve 9%, $p = 0,019$). Az UC-II vizsgálatban azok közül a Humira-val kezelt betegek közül, akik a 8. héten remisszióban voltak, az 52. héten 21/41 (51%) volt remisszióban.

Az UC-II vizsgálatban részt vevő teljes betegpopuláció eredményeit a 16. táblázat mutatja.

16. táblázat
UC-II vizsgálatban a klinikai válasz, remisszió és nyálkahártya gyógyulás aránya
(betegek százalékában)

	Placebo	Humira 40 mg kéthetente
52. hét	N = 246	N = 248
Klinikai válasz	18%	30%*
Klinikai remisszió	9%	17%*
Nyálkahártya gyógyulás	15%	25%*
Szteroidmentes remisszió legalább 90 napig ^a	6%	13% *
	(N = 140)	(N = 150)
8. és 52. hét		
Fenntartott válasz	12%	24%**
Fenntartott remisszió	4%	8%*
Fenntartott nyálkahártya gyógyulás	11%	19%*

Klinikai remisszió: Mayo pontszám ≤ 2 és alpontszám > 1 ;

Klinikai válasz: a Mayo pontszám kiindulási értékéhez viszonyított ≥ 3 pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése, és a rectalis vérzés alpontszámának [rectal bleeding subscore; RBS] ≥ 1 csökkenése vagy az abszolút RBS-érték 0 vagy 1;

* $p < 0,05$ Humira-val versus placeboval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

** $p < 0,001$ Humira-val versus placeboval kezelt csoportokban regisztrált részarányok páronkénti összehasonlítása

^a Azok közül a betegek közül, akik a vizsgálat megkezdésekor kortikoszteroidot kaptak

Azok közül a betegek közül, akiknél kialakult a válasz a 8. hétig, az 52. hétig 47%-nál alakult ki válasz, 29% remisszióban volt, 41%-nál tapasztaltak nyálkahártya gyógyulást, és 20% volt legalább 90 napja szteroidmentes remisszióban.

Az UC-II vizsgálatban résztvevő betegek kb. 40%-ánál a korábbi TNF-elleni kezelés (infliximab) eredménytelen volt. Ezen betegeknél az adalimumab-kezelés kevésbé volt hatékony, mint a korábban TNF-elleni kezelésben nem részesült betegek esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi

TNF-elleni kezelés eredménytelen volt, az 52. hétre a placebót kapók 3%-a, az adalimumab-kezelésben részesülők 10%-a ért el remissziót.

Az UC-I és UC-II vizsgálatban résztvevő betegeknek lehetőségük volt átlépni egy nyílt, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatba (UC-III). Három év adalimumab-kezelést követően a betegek 75%-a (301/402) maradt klinikai remisszióban a részleges Mayo pontszám alapján.

Hospitalizációs arányok

Az UC-I és UC-II vizsgálatok 52 hete alatt alacsonyabb hospitalizációs arányokat (bármely okból bekövetkező hospitalizációt és az UC-vel összefüggő hospitalizációt) figyeltek meg az adalimumab-kezelésben részesülő karon, mint a placebo-karon. Az adalimumab-kezelési csoportban a bármely okból bekövetkező hospitalizáció értéke 0,18/betegév volt, ezzel szemben a placebocsoportban 0,26/betegév volt. Az UC-vel összefüggő hospitalizáció 0,12/betegév volt az adalimumab-kezelési csoportban, és 0,22/betegév volt placebocsoportban.

Életminőség

Az UC-II vizsgálatban az adalimumab-kezelés a Gyulladásos Bélbetegség Kérdőív (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) pontszám javulását eredményezte.

Uveitis

A Humira biztonságosságát és hatásosságát nem fertőzőes eredetű, intermedier, posterior és panuveitisben szenvedő felnőtt betegeknek (az izolált anterior uveitisben szenvedő betegek kizárására kerültek), két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (UV I és II) értékelték. A betegek vagy placebót vagy 80 mg Humira-t kaptak kezdő dózisként, melyet a kezdő dózis beadásától számított egy hét múlva minden második héten adott 40 mg Humira követett. Egy nem biológiai immunszuppresszív szer állandó dózisban történő együttes alkalmazása megengedett volt.

Az UV I vizsgálatban 217, kortikoszteroid-kezelés (napi 10-60 mg prednizon *per os*) ellenére aktív uveitisben szenvedő beteget értékelték. Minden beteg két hétig napi 60 mg prednizont kapott a vizsgálat kezdetekor, melyet kötelező fokozatos dóziscsökkentés követett, ami a 15. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az UV II vizsgálatban 226, inaktív uveitisben szenvedő olyan beteget értékelték, akik hosszú távú kortikoszteroid-kezelést (napi 10-35 mg prednizon *per os*) igényeltek a vizsgálat megkezdésekor betegségük egyensúlyban tartásához. A betegek később kötelező, fokozatos dóziscsökkentéssel estek át, ami a 19. hétig a kortikoszteroid teljes elhagyásával fejeződött be.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelensége definíció szerint egy többkomponensű kimenetel, mely az alábbi komponensekből tevődött össze: gyulladásos chorioretinalis és/vagy gyulladásos retinalis vascularis léziók, elülső csarnoki sejszint, üvegtesti homály mértéke és a legjobb korrigált látásélesség.

Az UV I és az UV II vizsgálatot befejező betegek alkalmasak voltak egy nem kontrollos, hosszú távú, kiterjesztéses vizsgálatba való beválasztásra, melyet eredetileg 78 hetesre terveztek. A betegek a 78. héten túl is kaphatták a vizsgálati gyógyszert, egészen addig, amíg jogosulttá váltak a Humira-ellátásra.

Klinikai válasz

Mindkét vizsgálat eredményei a kezelés eredménytelensége kockázatának a statisztikailag szignifikáns csökkenését igazolták a Humira-val kezelt betegeknek, a placebóval kezelt betegekhez képest (lásd 17. táblázat). A kezelés eredménytelenségének arányát tekintve mindkét vizsgálat kimutatta a Humira korai és fenntartott hatását a placebóval szemben (lásd 1. ábra).

17. táblázat
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő az UV I és UV II vizsgálatban

Elemzés Kezelés	N	Eredmény- telenség N (%)	Eredménytelen- ségig eltelt idő mediánja (hónap)	Relatív hazárd ^a (HR)	HR ^a 95%-os CI	P-érték ^b
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 6. héten vagy azt követően az UV I vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
A kezelés eredménytelenségéig eltelt idő a 2. héten vagy azt követően az UV II vizsgálatban						
Elsődleges elemzés (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NB ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

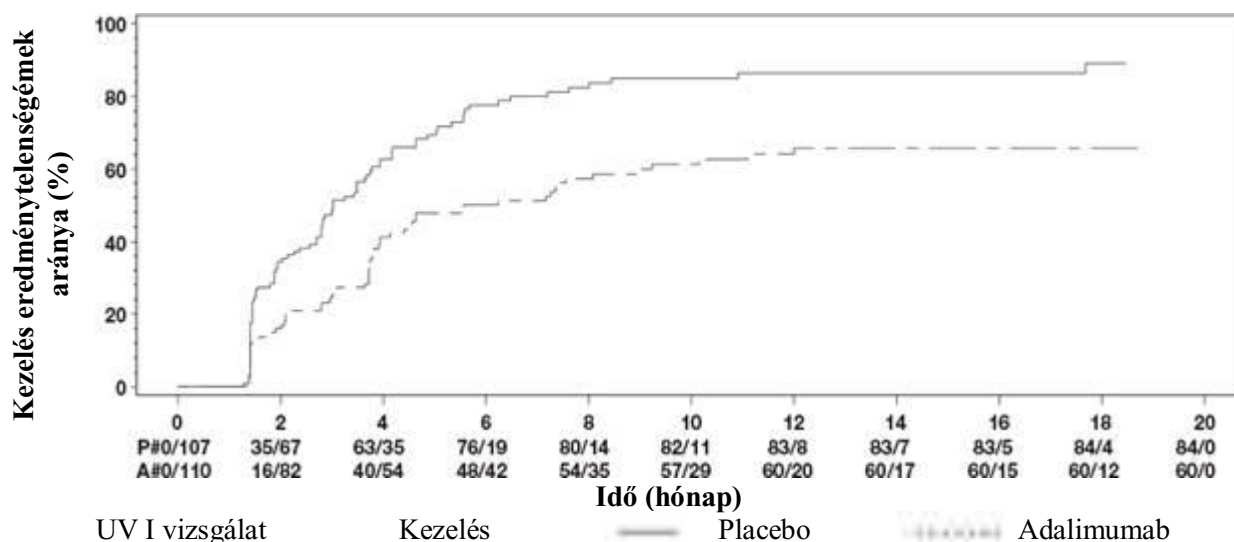
Megjegyzés: Eseménynek értékelték a kezelés eredménytelenségét a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) vagy a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat). Azoknak a betegeknek az adatait cenzorálták a vizsgálat abbahagyásakor, akik nem a kezelés eredménytelensége miatt hagyták abba a vizsgálatot.

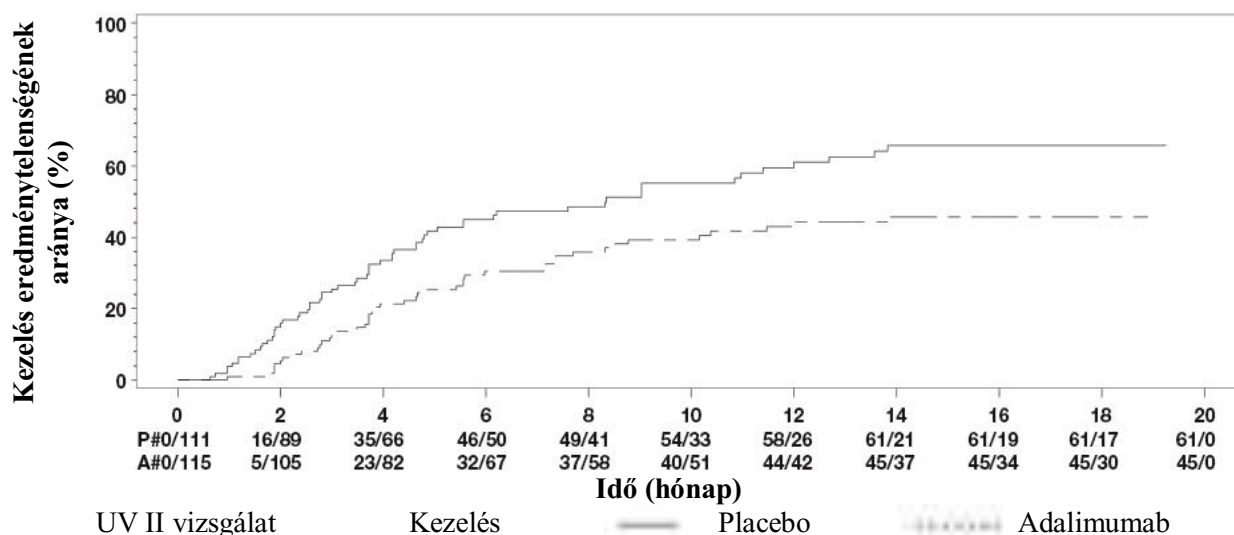
^a az adalimumab placebóval szembeni relatív hazárd értéke (arányos hazárd regresszióból, a kezelést faktorként figyelembe véve).

^b Lograng-próbából meghatározott 2-oldalas P-érték.

^c NB = nem becsülhető. A veszélyeztetett betegek kevesebb mint felénél történt esemény.

1. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a 6. héten vagy azt követően (UV I vizsgálat) illetve a 2. héten vagy azt követően (UV II vizsgálat) bemutató Kaplan-Meier görbék





Megjegyzés: P# = Placebo (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma); A# = HUMIRA (Esemény száma/Veszélyeztetett betegek száma).

Az UV I vizsgálatban statisztikailag szignifikáns különbségeket figyeltek meg az adalimumab javára a placebohoz képest a kezelés eredménytelenségének valamennyi komponensét tekintve. Az UV II vizsgálatban csak a látásélesség esetén figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget, de a többi komponens esetében is az adalimumab-kezelés számszerű előnye igazolódott.

Az UV I és UV II vizsgálat nem kontrolllos, hosszú távú kiterjesztésében résztvevő 424 beteg közül 60 bizonyult vizsgálatra alkalmatlannak (például adminisztratív eltérések miatt, vagy mert a diabéteszes retinopathia másodlagos komplikációi alakultak ki náluk, szürkehályog-műtét vagy vitrektómia következtében), és került kizárára a hatásosság elsődleges elemzéséből. A 364 vizsgálatban maradó beteg közül 269 értékelésre alkalmas beteg (74%) érte el a 78 hetet a nyílt elrendezésű adalimumab-kezelés során. A megfigyelt adatok elemzése alapján 216 beteg (80,3%) volt nyugalmi állapotban (aktív gyulladásos elváltozás nélkül, elülső csarnoki sejszint $\leq 0,5+$, üvegtesti homály mértéke $\leq 0,5+$), napi folyamatos $\leq 7,5$ mg szteroid dózis mellett, és 178 beteg (66,2%) szteroidkezelés nélküli nyugalmi állapotban volt. A legjobb korrigált látásélesség javult vagy változatlan maradt (kevesebb mint 5 értéket romlott) a szemek 88,6%-a esetében a 78. héten. A 78. hetet követően az adatok általában konzisztensek voltak ezekkel az eredményekkel, de a bevont betegek száma ez után az idő után csökkent. Összességében a vizsgálatot abbahagyó betegek 18%-a mellékhatások, 8%-a az adalimumab-kezelésre adott elégtelen válasz miatt hagyta abba a kezelést.

Életminőség

A betegek által jelentett, látásfunkcióval összefüggő kimenetelt mindkét vizsgálatban a NEI VFQ-25 (National Eye Institute Vizuális Funkciós Kérdőíve) felhasználásával mérték fel. A Humira számszerű előnyt mutatott az alpontok többségében, és statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a megszokott látás, szemfájdalom, közellátás, mentális egészség és az összpontszámok átlaga tekintetében az UV I vizsgálatban, és a megszokott látás és mentális egészség vonatkozásában az UV II vizsgálatban. A látással összefüggő hatások közül nem mutatott számszerű előnyt a Humira a színlátás vonatkozásában az UV I vizsgálatban és a színlátás, a perifériás látás és a közellátás vonatkozásában az UV II vizsgálatban.

Immunogenitás

Adalimumab-ellenes antitestek képződése az adalimumab clearance-ének növekedésével és a hatásosságának csökkenésével jár. Az adalimumab-ellenes antitestek jelenléte és a mellékhatások előfordulása között nincs nyilvánvaló összefüggés.

A reumatoid arthritis I, II és III vizsgálatban a betegeknek több időpontban vizsgálták az adalimumab-ellenes antitestek jelenlétét a 6 – 12 hónapos időszak folyamán. A pivotális vizsgálatokban adalimumab-ellenes antitesteket az adalimumabbal kezelt betegek 5,5%-ánál (58/1053) észleltek, szemben a placebocsoportban észlelt 0,5%-kal (2/370). Az egyidejűleg metotrexát-kezelésben nem részesült betegeknek az incidencia 12,4% volt, szemben a 0,6%-os incidenciával azoknál, akiknél az adalimumabot a metotrexát-kezeléssel kombinációban alkalmazták.

A 269, Crohn-betegségben szenvedő beteg közül 7 (2,6%) és 487, colitis ulcerosában szenvedő beteg közül 19 (3,9%) szérumban mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket.

Psoriasisos felnőtt betegek körében 77/920 adalimumab-monoterápiával kezelt beteg esetében (8,4%) mutattak ki adalimumab-ellenes antitesteket.

Azoknál a hosszú időn át adalimumab-monoterápiát kapó, plakkos psoriasisos felnőtt betegeknek, akik részt vettek a kezelés abbahagyását, majd újrakezdését értékelő vizsgálatban, az újrakezdést követően az adalimumab-ellenes antitestek aránya (482 beteg közül 11; 2,3%) hasonló volt a kezelés abbahagyása előtti arányhoz (590 beteg közül 11; 1,9%).

A közepesen súlyos, súlyos hidradenitis suppuratívában szenvedő, adalimumabbal kezelt betegek 10,1%-ánál (10/99 betegnek) azonosítottak adalimumab-ellenes antitesteket.

Közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknek az adalimumab-ellenes antitest kialakulásának aránya adalimumabot kapó betegeknek 3,3% volt.

A nem fertőzőes eredetű uveitisben szenvedő, adalimumabbal kezelt felnőtt betegek 4,8%-ánál (12/249) azonosítottak adalimumab-ellenes antitesteket.

Közepesen súlyos – súlyos aktivitású gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosában szenvedő betegeknek az adalimumab elleni antitestek kialakulásának aránya az adalimumabbal kezelt betegeknek 3% volt.

Az immunogenitási vizsgálatok termékspecifikusak, így az antiteststráták összehasonlítása más termékekével nem helyes.

Gyermekek és serdülők

Serdülőkori hidradenitis suppurativa

A Humira-val nem folytattak klinikai vizsgálatokat HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknek. Az adalimumab hatásossága a HS-ben szenvedő serdülőkorú betegeknek a felnőtt HS betegeknek mutatott hatásosság és expozíciós válasz alapján előre látható, valamint annak a valószínűsége alapján, hogy betegség lefolyása, a kóréletten és a gyógyszer hatása lényegében megegyezik a felnőtteknek észlelttel az azonos expozíciós szinteken. A serdülőkori HS-ben ajánlott adalimumab adag biztonságosságának alapja az adalimumab keresztindikációs biztonságossági profilja mind a felnőtt, mind gyermekgyógyászati betegeknek, azonos vagy gyakoribb adagolás mellett (lásd 5.2 pont).

Gyermekekori Crohn-betegség

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban tanulmányozták az indukciós és fenntartó Humira-kezelés hatásosságát és biztonságosságát testtömegre illesztett dózisokkal (< 40 kg vagy ≥ 40 kg) 192, 6-17 éves korú (bezárolag), közepesen súlyos-súlyos aktivitású Crohn-betegségben (CD) szenvedő gyermekeknek, amely a definíció szerint PCDAI (Gyermekekori Crohn-betegség Aktivitási Index)-pontszám > 30 esetén állt fenn. Beválasztási kritérium volt, hogy a betegek nem reagáltak a CD hagyományos kezelésére (beleértve egy kortikoszteroidot és/vagy egy immunmodulátort). Az infliximab hatásának megszűnése vagy az arra kialakuló intolerancia a kórtörténetben megengedett volt.

Minden beteg nyílt indukciós kezelést kapott a kiindulási testtömegnek megfelelő dózisban: a 0. héten 160 mg és a 2. héten 80 mg a legalább 40 kg testtömegű betegeknek, valamint 80 és 40 mg a 40 kg alatti testtömegű betegeknek.

A 4. héten a betegeket testtömegük alapján Alacsony dózisú vagy Standard dózisú fenntartó kezelési sémákra randomizálták 1:1 arányban (18. táblázat).

18. táblázat Fenntartó kezelési séma		
A beteg testtömege	Alacsony dózis	Standard dózis
< 40 kg	10 mg kéthetente	20 mg kéthetente
≥ 40 kg	20 mg kéthetente	40 mg kéthetente

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. hétre elért remisszió volt, amely a definíció szerint a PCDAI-pontszám ≤ 10 .

A klinikai remisszió és a klinikai válasz (meghatározás szerint a PCDAI-pontszám a kiindulási értéktől számított, legalább 15 pontos csökkenése) mértéke a 19. táblázatban van feltüntetve. A kortikoszteroidok vagy az immunmodulátorok elhagyásának arányait a 20. táblázat tartalmazza.

19. táblázat Gyermekekori CD Vizsgálat PCDAI Klinikai remisszió és válasz			
	Standard dózis 40/20 mg kéthetente N = 93	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente N = 95	p-érték*
26. hét			
Klinikai remisszió	38,7%	28,4%	0,075
Klinikai válasz	59,1%	48,4%	0,073
52. hét			
Klinikai remisszió	33,3%	23,2%	0,100
Klinikai válasz	41,9%	28,4%	0,038
* p-érték a Standard dózis <i>versus</i> az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.			

20. táblázat Gyermekkori CD Vizsgálat Kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok felfüggesztése és fistula-remisszió			
	Standard dózis 40/20 mg kéthetente	Alacsony dózis 20/10 mg kéthetente	p érték ¹
Kortikoszteroidok felfüggesztése	N = 33	N = 38	
26. hét	84,8%	65,8%	0,066
52. hét	69,7%	60,5%	0,420
Immunmodulátorok felfüggesztése²	N = 60	N = 57	
52. hét	30,0%	29,8%	0,983
Fistula-remisszió³	N = 15	N = 21	
26. hét	46,7%	38,1%	0,608
52. hét	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-érték Standard dózis *versus* az Alacsony dózis összehasonlítása esetén.

² Az immunszuppresszív kezelést csak a 26. héten vagy azt követően lehetett felfüggeszteni a vizsgáló orvos megítélése alapján, ha a beteg teljesítette a klinikai válasz kritériumait.

³ Meghatározás szerint valamennyi, a vizsgálat megkezdésekor váladékozó fistula záródása legalább 2 egymást követő kontrollvizsgálat alkalmával.

Mindkét kezelési csoportban a testtömegindex és a növekedési sebesség kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns emelkedését (javulását) észlelték a 26. és az 52. héten.

Mindkét kezelési csoportban az életminőségi paraméterek (köztük az IMPACT III-t) kiindulási értékhez viszonyított, statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulását is megfigyelték.

A gyermekkori CD vizsgálatból 100 beteg (n = 100) egy további, nyílt elrendezésű, hosszú távú vizsgálatban vett részt. Az 5 évig tartó adalimumab-kezelés után, a vizsgálatban továbbra is részt vevő 50 beteg 74,0%-ánál (37/50) fennmaradt a klinikai remisszió, és 92%-uk (46/50) adott PCDAI szerinti klinikai választ.

Gyermek- és serdülőkori colitis ulcerosa

A Humira biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban értékelték, 93, közepesen súlyos - súlyos aktivitású colitis ulcerosában szenvedő (Mayo-pontszám 6–12, endoszkópiás alpontszám 2–3, amelyet központilag értékelt endoszkópiával igazoltak), 5–17 éves gyermeknél és serdülőnél, akik nem adtak megfelelő terápiás választ a hagyományos terápiára vagy intolerancia lépett fel azokkal szemben. A vizsgálatban részt vevő betegek körülbelül 16%-ánál sikertelen volt a korábbi anti-TNF-kezelés. Azok a betegek, akik a bevonáskor kortikoszteroidot kaptak, a 4. hét után fokozatosan csökkenthették a kortikoszteroid-kezelést.

A vizsgálat indukciós periódusában 77 beteget randomizáltak kettős vak Humira-kezelésre 3:2 arányban a következő kezelési karokra: így indukciós dózisként a 0. és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg) és a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) adagot; vagy a 0. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), az 1. héten placebót és a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) dózist kaptak. Mindkét csoport 0,6 mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) dózist kapott a 4. és a 6. héten. A vizsgálati elrendezés módosítását követően az indukciós periódusba bevont további 16 beteg nyílt elrendezésben kapta a Humira-kezelést: a 0. héten és az 1. héten 2,4 mg/ttkg-os (legfeljebb 160 mg), a 2. héten 1,2 mg/ttkg-os (legfeljebb 80 mg) indukciós dózissal kezdve.

A 8. héten 62, a részleges Mayo-pontszám (PMS) szerint klinikai választ mutató (a kiinduláshoz képest a PMS ≥ 2 pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése) beteget randomizáltak egyenlő arányban kettős vak Humira fenntartó kezelésre: hetente adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózissal, vagy minden második héten adott 0,6 mg/ttkg-os (maximum 40 mg) dózissal. A vizsgálati elrendezés módosítását

megelőzően további 12, PMS szerint klinikai választ mutató beteget placebóra randomizáltak, de őket nem vették be a hatásosságot megerősítő elemzésbe.

A betegség fellángolását a PMS legalább 3 pontos (a 8. héten 0–2-es PMS pontszámú betegeknél), legalább 2 pontos (a 8. héten 3–4-es PMS pontszámú betegeknél) vagy legalább 1 pontos (a 8. héten 5–6-os pontszámú betegeknél) növekedésével határozták meg.

Azokat a betegeket, akiknél a 12. héten vagy azt követően teljesült a betegség fellángolásának kritériuma, 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) ismételt indukciós dózisra vagy 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) dózisra randomizálták, majd a továbbiakban őket a számukra meghatározott fenntartó adagolási sémával kezelték.

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges kompozit végpontjai a következők voltak: a PMS szerinti klinikai remisszió ($PMS \leq 2$, és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) a 8. héten, és az FMS szerinti (Full Mayo Score) (meghatározva: Mayo-pontszám ≤ 2 , és nincs olyan egyedi alpontszám, ami > 1) klinikai remisszió az 52. héten azoknál a betegeknél, akik a 8. héten PMS szerinti klinikai választ értek el.

A PMS szerinti klinikai remisszió arányát a 8. héten a Humira kettős vak indukciós csoport mindegyikében lévő betegeknél a 21. táblázat mutatja be.

21. táblázat: A PMS szerint klinikai remisszió 8 hét alatt

	Humira^a Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten N=30	Humira^{b, c} Legfeljebb 160 mg a 0. és az 1. héten N=47
Klinikai remisszió	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Humira 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten ^b Humira 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten ^c Nem tartalmazza a nyílt elrendezésű Humira indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (legfeljebb 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (legfeljebb 80 mg) a 2. héten 1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten 2. megjegyzés: A 8. héten hiányzó értékek esetén úgy tekintették, hogy a betegek nem teljesítették a végpontot		

Az 52. héten értékelték az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai választ (a Mayo Score ≥ 3 pontos és $\geq 30\%$ -os csökkenése a kiindulási értékhez képest) a 8. héten választ mutatóknál, a nyálkahártya gyógyulást (Mayo endoszkópiás alpontszám ≤ 1) a 8. héten választ mutatóknál, az FMS szerinti klinikai remissziót a 8. héten remisszióban lévő betegeknél, valamint az FMS szerinti kortikoszteroidmentes remisszióban lévők arányát a 8. héten választ mutatóknál azoknak a betegeknél körében, akik kettős vak elrendezésben kététhetente legfeljebb 40 mg/hét (0,6 mg/ttkg) és hetente legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózis Humira-t kaptak (22. táblázat).

22. táblázat: Hatásossági eredmények az 52. héten

	Humira^a Legfeljebb 40 mg kéthetente N=31	Humira^b Legfeljebb 40 mg hetente N=31
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinikai válasz a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Nyálkahártya-gyógyulás a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinikai remisszió a 8. héten PMS szerint remisszióban lévőknél	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Kortikoszteroidmentes remisszió a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Humira 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) kéthetente ^b Humira 0,6 mg/ttkg (legfeljebb 40 mg) hetente Kiindulásnál egyidejűleg kortikoszteroidokat kapó betegeknekél Megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre randomizáltak, az 52. hét végpontjain választ nem mutatóknak tekintették		

A további feltáró hatásossági végpontok között szerepelt a klinikai válasz a gyermek és serdülőkori colitis ulcerosa aktivitási indexe (PUCAI) (a PUCAI $\geq$ 20 pontos csökkenése a kiindulási értékhez viszonyítva) és a klinikai remisszió a PUCAI periódusonként (PUCAI < 10 pontos csökkenéseként definiálva) a 8. és az 52. héten (23. táblázat).

23. táblázat: Feltáró végpontok eredményei PUCAI szerint

	8. hét	
	Humira^a Legfeljebb 160 mg a 0. héten / placebo az 1. héten N=30	Humira^{b,c} Legfeljebb 160 mg a 0. és az 1. héten N=47
Klinikai remisszió PUCAI szerint	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinikai remisszió PUCAI szerint	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. hét	
	Humira^d Legfeljebb 40 mg kéthetente N=31	Humira^e Legfeljebb 40 mg hetente N=31
Klinikai remisszió PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinikai válasz PUCAI szerint a 8. héten PMS szerint választ mutatóknál	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^a Humira 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten

^b Humira 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. és az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten

^c Nem tartalmazza a Humira nyílt indukciós dózist: 2,4 mg/ttkg (maximum 160 mg) a 0. héten, placebo az 1. héten és 1,2 mg/ttkg (maximum 80 mg) a 2. héten

^d Humira 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) kéthetente

^e Humira 0,6 mg/ttkg (maximum 40 mg) hetente

1. megjegyzés: Mindkét indukciós csoport 0,6 mg/ttkg-ot (maximum 40 mg) kapott a 4. és a 6. héten

2. megjegyzés: Úgy ítélték meg, hogy a 8. héten hiányzó adatok esetén a betegek nem teljesítették a végpontokat

3. megjegyzés: Azokat a betegeket, akiknek az 52. héten hiányoztak az értékei, vagy akiket randomizáltak ismételt indukcióra vagy fenntartó kezelésre, az 52. hét végpontjain választ nem mutatónak tekintették

A fenntartó periódus alatt ismételt indukciós kezelést kapott, Humira-val kezelt betegek közül 2/6 (33%) ért el klinikai választ FMS szerint az 52. héten.

Életminőség

A kiindulási értékhez képest klinikailag jelentős javulást figyeltek meg az IMPACT III és a WPAI (gondozói munka produktivitás és aktivitásromlás) pontszámokban a Humira-val kezelt csoportoknál.

Az adalimumabbal kezelt csoportoknál a növekedési sebesség klinikailag jelentős mértékű növekedését (javulását) figyelték meg a kiindulási értékhez képest és a testtömeg-index klinikailag jelentős növekedését (javulását) a kiindulási értékhez képest azoknál az alanyoknál, akik a nagy, hetente adott legfeljebb 40 mg (0,6 mg/ttkg) fenntartó dózist kapták.

Gyermekkori uveitis

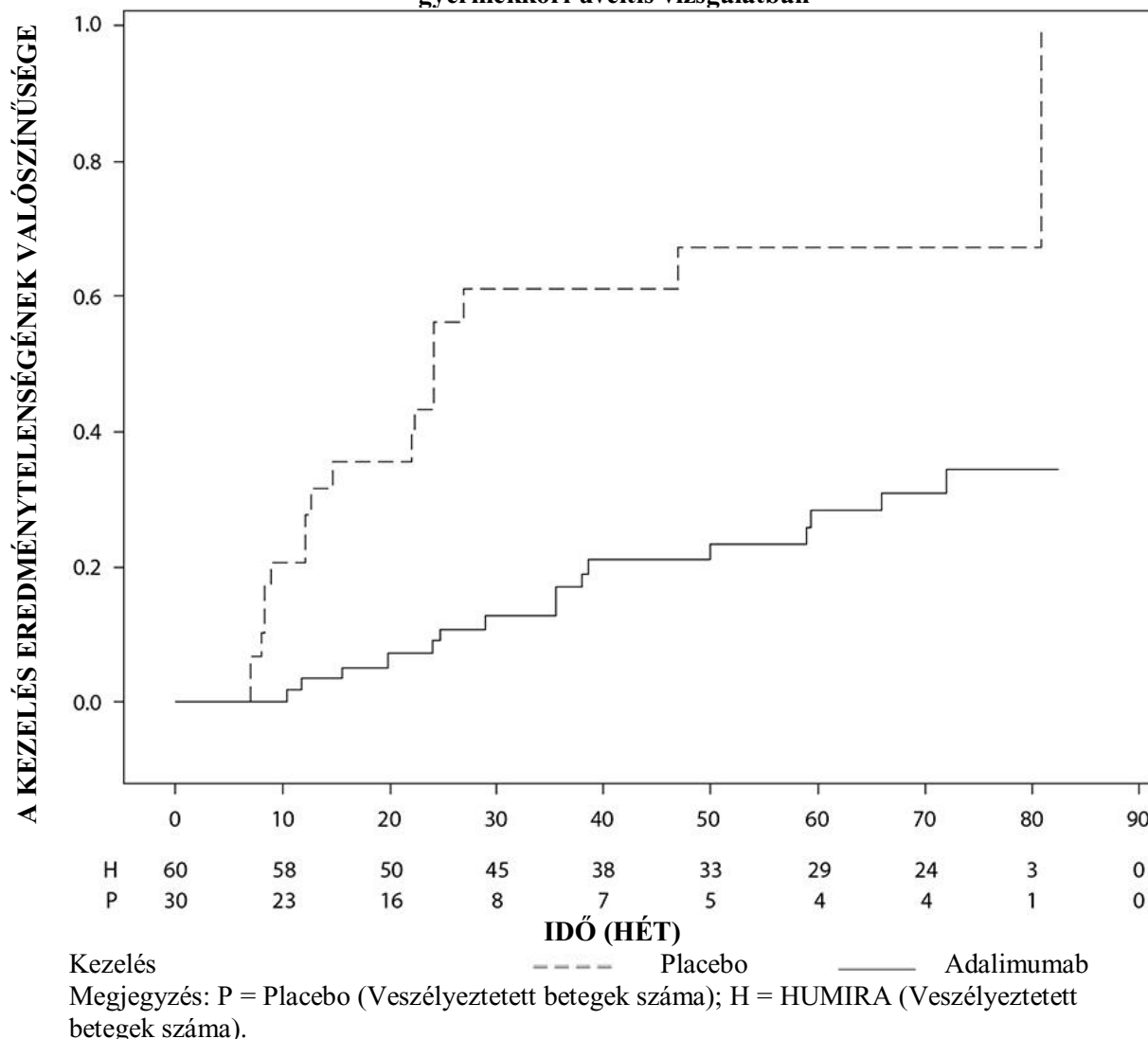
A Humira biztonságosságát és hatásosságát 90, 2 és <18 éves kor közötti, aktív, JIA-asszociált, nem fertőzőes eredetű anterior uveitisben szenvedő, legalább 12 hetes metotrexát-kezelésre refrakter gyermeknél egy randomizált, kettős vak, kontrollos vizsgálatban értékelték. A betegek vagy placebót, vagy 20 mg adalimumabot (30 kg testtömeg alatt), illetve 40 mg adalimumabot (legalább 30 kg-os testtömeg esetén) kaptak minden második héten a kezelés kezdetén alkalmazott metotrexát dózissal kombinálva.

Az elsődleges végpont a „kezelés eredménytelenségéig eltelt idő” volt. A kezelés eredménytelenségének kritériumai a szemgyulladás romlása, vagy tartós nem javulása, részleges javulás tartós szemészeti társbetegségek kialakulása mellett, vagy a szemészeti társbetegségek romlása, nem engedélyezett egyidejű gyógyszeralkalmazás, vagy a kezelés hosszabb ideig tartó felfüggesztése voltak.

Klinikai válasz

Az adalimumab szignifikánsan késleltette a kezelés eredménytelenségéig eltelt időt a placebohoz képest (lásd 2. abra, $p < 0,0001$, lograng-próba). A kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam 24,1 hét volt placebóval kezelt betegek esetén, míg az adalimumabbal kezelt betegek esetén a kezelés eredménytelenségéig eltelt medián időtartam nem volt becsülhető, mivel kevesebb mint a betegek felénél tapasztaltak kezelési eredménytelenséget. Az adalimumab szignifikánsan, 75%-kal csökkentette a kezelési eredménytelenség kockázatát a placebohoz képest, ahogy ezt a relatív házárd érték mutatja (HR = 0,25 [95%-os CI: 0,12; 0,49]).

2. ábra: A kezelés eredménytelenségéig eltelt időt bemutató Kaplan-Meier görbék gyermekkori uveitis vizsgálatban



5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

40 mg adag egyszeri subcutan beadását követően az adalimumab felszívódása és eloszlása lassú volt, a szérumban a csúcskoncentrációt csak a beadást követő 5. napon érte el. Az adalimumab átlagos abszolút biohasznosulása, 40 mg adalimumab subcutan beadását követően, három vizsgálat eredményei alapján 64% volt. 0,25 mg/ttkg-tól 10 mg/ttkg-ig terjedő adag egyszeri intravénás beadását követően a szérumkoncentráció az adaggal részarányos volt. 0,5 mg/ttkg-os adag (~40 mg) beadását követően, a clearance 11 és 15 ml/óra között, az eloszlási térfogat (V_{ss}) 5-6 liter között változott, és az átlagos terminális felezési idő megközelítőleg két hét volt. Az adalimumab synovialis folyadékban mérhető koncentrációja néhány rheumatoid arthritises beteg vizsgálata alapján, a szérumkoncentráció 31-96%-a volt.

Felnőtt rheumatoid arthritises (RA), metotrexáttal nem kezelt betegeknek minden második héten subcutan beadott 40 mg adalimumab után az átlagos legalacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotban mért koncentráció megközelítőleg 5 mikrogramm/ml volt, míg metotrexáttal együtt alkalmazva ez az érték 8-9 mikrogramm/ml volt. A adalimumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért minimális szérumkoncentrációja csaknem részarányosan nőtt kéthetenként, illetve hetenként subcutan adott 20, 40 illetve 80 mg dózis adagolásával.

Psoriasisos felnőtt betegek esetében a legalacsonyabb egyensúlyi plazmakoncentráció átlagértéke 5 mikrogramm/ml volt a kéthetente 40 mg adalimumabbal végzett monoterápiás kezelés esetén.

A hidradenitis suppurativában szenvedő felnőtt betegeknél a Humira 160 mg-os adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 7-8 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményezett a 2. és 4 héten. Megközelítőleg 8-10 mikrogramm/ml-es átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú minimális szérumszintet mértek a 12. héttől a 36. hétig, a hetente 40 mg adalimumab-kezelés alatt.

Az adalimumab expozícióját HS-ben szenvedő serdülőknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg, egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthesitis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. HS-ben szenvedő serdülőknél az ajánlott adag 40 mg minden második héten. Mivel az adalimumab expozícióját a testméret befolyásolhatja, a nagyobb testtömegű serdülőknél, vagy azoknál, akik nem megfelelően reagáltak a kezelésre, előnyös lehet, a dózis heti 40 mg-os, felnőtt adagra való növelése.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a Humira 80 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 40 mg a 2. héten kb. 5,5 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményez az indukció időszakában. A 0. héten 160 mg-os telítő dózist, majd a 2. héten 80 mg Humira-t adva az adalimumab minimális szérumszintje kb. 12 mikrogramm/ml-ot ér el az indukció időszakában. Megközelítőleg 7 mikrogramm/ml egyensúlyi minimális szérumszintet mértek olyan Crohn-betegségben szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg Humira-t kaptak fenntartó adagként.

Közepesen súlyos - súlyos aktivitású Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél az adalimumab nyílt elrendezésben alkalmazott indukciós dózisa 160/80 mg, illetve 80/40 mg volt a 0. és a 2. héten, figyelembe véve a testtömegre meghatározott 40 kg-os határértéket. A 4. héten a betegeket 1:1 arányban Standard dózissal (40/20 mg minden második héten) vagy Alacsony dózissal (20/10 mg minden második héten) fenntartó kezelési csoportba randomizálták a testtömegük alapján. A 4. hétre elért átlag ($\pm$ SD) maradék szérum-adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 6,6$ mikrogramm/ml volt a 40 kg-os, vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél (160/80 mg), míg a 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél (80/40 mg) ez az érték $10,6 \pm 6,1$ mikrogramm/ml volt.

Azoknál a betegeknél, akik a randomizált kezelésen maradtak, az 52. héten az átlagos ($\pm$ SD) maradék szérum-adalimumab-koncentráció a Standard dózissal kezelt csoportjában $9,5 \pm 5,6$ mikrogramm/ml, míg az Alacsony dózissal kezelt betegeknél $3,5 \pm 2,2$ mikrogramm/ml volt. Az átlagos maradék koncentráció fennmaradt azoknál a betegeknél, akik kéthetenkénti adalimumab-kezelést kaptak az 52. hétig. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés gyakoriságát kéthetenkéntiről heti egyszerire emelték, az átlagos ($\pm$ SD) szérum-adalimumab-koncentráció az 52. héten $15,3 \pm 11,4$ mikrogramm/ml (40/20 mg hetente), illetve $6,7 \pm 3,5$ mikrogramm/ml (20/10 mg hetente) volt.

A colitis ulcerosában szenvedő betegeknél a Humira 160 mg-os telítő adagja a 0. héten, majd 80 mg a 2. héten kb. 12 mikrogramm/ml-es minimális adalimumab-szérumszintet eredményez az indukció időszakában. Megközelítőleg 8 mikrogramm/ml minimális egyensúlyi szérumszintet mértek olyan colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, akik minden második héten 40 mg Humira-t kaptak fenntartó adagként.

A colitis ulcerosában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél subcutan adott, testtömeg-alapú, kéthetente 0,6 mg/ttkg-os (legfeljebb 40 mg) adagolás esetén az átlagos minimális egyensúlyi állapotú szérum adalimumab-koncentráció $5,01 \pm 3,28$ mikrogramm/ml volt az 52. héten. Azoknál a betegeknél, akik hetente 0,6 mg/ttkg-ot (legfeljebb 40 mg) kaptak, az átlagos ($\pm$ SD) minimális egyensúlyi állapotú szérum adalimumab-koncentráció $15,7 \pm 5,60$ mikrogramm/ml volt az 52. héten.

Uveitisben szenvedő felnőtt betegeknél a 80 mg-os telítő adag a 0. héten, melyet minden második héten beadott 40 mg követ az 1. héttől kezdve, hozzávetőlegesen 8-10 mikrogramm/ml átlagos egyensúlyi koncentrációt eredményezett.

Az adalimumab expozícióját gyermekeknél populációs farmakokinetikai modellezéssel és szimulációval határozták meg egyéb keresztindikációs gyermekgyógyászati betegek (gyermekkori psoriasis, juvenilis idiopathiás arthritis, gyermekkori Crohn-betegség és enthesitis-asszociált arthritis) farmakokinetikája alapján. Nem állnak rendelkezésre klinikai expozíciós adatok a telítő dózis 6 évnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazásáról. A várható expozíció alapján metotrexát hiányában a telítő dózis a szisztémás expozíció kezdeti növekedéséhez vezethet.

A populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámás modellezés és szimuláció hasonló adalimumab-expozíciót és hatásosságot prognosztizált azoknál a betegeknél, akiket minden második héten 80 mg-mal kezeltek, és azoknál, akiket hetente 40 mg-mal kezeltek (ideértve a rheumatoid arthritisben, hidradenitis suppuratívában, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben vagy psoriasisban szenvedő felnőtt betegeket, serdülőkori HS-ben szenvedő betegeket és legalább 40 kg testtömegű, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő gyermekeket is).

Dózis-hatás összefüggés gyermekeknél és serdülőknél

JIA-ban (pJIA és ERA) szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a dózis-hatás összefüggést a plazmakoncentrációk és a Pediátriai ACR 50 válasz között. Az adalimumab látszólagos plazmakoncentrációja, ami a Pediátriai ACR 50 válasz maximális valószínűsége felének eléréséhez szükséges (EC50), 3 mikrogramm/ml (95%-os CI: 1-6 mikrogramm/ml) volt.

Az adalimumab koncentrációja és hatásossága közötti dózis-hatás összefüggést a súlyos, krónikus plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél a PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális értékre vonatkozóan állapították meg. A PASI 75 és PGA szerinti tiszta vagy minimális értéke emelkedett a növekvő adalimumab-koncentrációkkal, mindkettő hasonló látszólagos EC50 értékkel, ami hozzávetőlegesen 4,5 mikrogramm/ml (95%-os CI: 0,4-47,6 illetve 1,9-10,5) volt.

Elimináció

Több mint 1300 RA betegen végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatokból származó adatok alapján derült ki, hogy a testsúly növekedésével nő az adalimumab-clearance. A testsúlykülönbség korrekciója után úgy látszik, a nemnek és az életkornak minimális hatása van az adalimumab clearance-ére. A szérumban mérhető, adalimumab-ellenes antitestekhez (AAA) nem kötődő szabad adalimumab koncentrációja alacsonyabbnak bizonyult olyan betegek esetében, akiknél mérhető volt az AAA szintje.

Máj- vagy vesekárosodás

A Humira-t nem vizsgálták máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási, valamint genotoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Majmokon folytattak vizsgálatot a gyógyszernek az embrionális - magzati fejlődésre, illetve a perinatalis fejlődésre gyakorolt hatásának felmérésére, aminek során 0 mg/ttkg, 30 mg/ttkg illetve 100 mg/ttkg dózisú adalimumabot adtak majmoknak (csoportonként 9-17 majom volt), a magzati károsodás minden jele nélkül. Sem karcinogenitási vizsgálatok, sem standard termékenységi vagy postnatalis toxicitási vizsgálatok nem történtek megfelelő antitestmodell hiányában, mivel az adalimumab a rágszáló TNF-fel alacsony keresztreakciót mutat, és ellene a rágszálókban neutralizáló antitestek képződnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit,
poliszorbát 80,
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

Önmagában a Humira előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. A fecskendőt vagy injekciós tollat fénytől védeni kell, és meg kell semmisíteni, amennyiben a 14 napos időtartam alatt nem használták fel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Humira 80 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött fecskendőben (I. típusú üveg) brómbutil gumitömítéses dugattyúval és tűvédővel (termoplasztikus elasztomer) ellátott tűvel.

Csomagolási egységek:

- 1 előretöltött fecskendő (0,8 ml steril oldat) egy alkoholos törlőkendővel, buborékcsoomagolásban.

Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Humira 80 mg oldatos injekció egyszer használatos, előretöltött injekciós tollban, beteg általi alkalmazásra, előretöltött fecskendővel. Az injekciós toll belsejében található fecskendő I. típusú üvegből készül, brómbutil gumitömítéses dugattyúval és tűvédővel (termoplasztikus elasztomer) ellátott tűvel.

Csomagolási egységek:

- 1 előretöltött injekciós toll (0,8 ml steril oldat) két alkoholos törlőkendővel, buborékcsoomagolásban.
- 3 előretöltött injekciós toll (0,8 ml steril oldat) négy alkoholos törlőkendővel, buborékcsoomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2003. szeptember 8.
Forgalomba hozatali engedély legutolsó megújításának dátuma: 2008. szeptember 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓ(I) ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
Egyesült Államok

és

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km. 59.2
Barceloneta
Puerto Rico 00617
Egyesült Államok

és

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Szingapúr 637377

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A (felnőtteknek és gyermekeknek szóló) Beteglemlékeztető Kártyák a következő kulcsfontosságú elemeket tartalmazzák:

- fertőzések, ideértve a tuberculosist
- daganatos betegség
- idegrendszeri problémák
- védőoltások

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Humira 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg adalimumab 0,2 ml-es előretöltött fecskendőben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

2 db előretöltött fecskendő

2 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Gyermekegyógyászati alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

A fénytől való védelem érdekében a fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/256/022

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Humira 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁLCA HÁTOLDALÁN LEVŐ SZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Humira 20 mg oldatos injekció előretöltött injekciós fecskendőben
adalimumab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Gyermekegyógyászati alkalmazásra.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Humira 20 mg injekció
adalimumab
SC

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 mg/0,2 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,4 ml-es előretöltött fecskendőben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db előretöltött fecskendő

1 db alkoholos törlőkendő

2 db előretöltött fecskendő

2 db alkoholos törlőkendő

4 db előretöltött fecskendő

4 db alkoholos törlőkendő

6 db előretöltött fecskendő

6 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

A fénytől való védelem érdekében a fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Humira 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁLCA HÁTOLDALÁN LEVŐ SZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

40 mg/0,4 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Humira 40 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg adalimumab 0,4 ml-es előretöltött injekciós tollban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db előretöltött injekciós toll

2 db alkoholos törlőkendő

2 db előretöltött injekciós toll

2 db alkoholos törlőkendő

4 db előretöltött injekciós toll

4 db alkoholos törlőkendő

6 db előretöltött injekciós toll

6 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDESEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Humira 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁLCA HÁTOLDALÁN LEVŐ SZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra

40 mg/0,4 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Humira 40 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

40 mg/0,4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött fecskendőben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db előretöltött fecskendő

1 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Bőr alá történő beadásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

A fénytől való védelem érdekében a fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/256/020

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Humira 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁLCA HÁTOLDALÁN LEVŐ SZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
adalimumab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FECSEKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Humira 80 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGREVONATKOZTATVA

80 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg adalimumab 0,8 ml-es előretöltött injekciós tollban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: mannit, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db előretöltött injekciós toll

2 db alkoholos törlőkendő

3 db előretöltött injekciós toll

4 db alkoholos törlőkendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható!
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Humira 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁLCA HÁTOLDALÁN LEVŐ SZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
adalimumab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Tárolási információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA (I)

Humira 80 mg injekció
adalimumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

80 mg/0,8 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

RAGASZTHATÓ EMLÉKEZTETŐ CÉDULA SZÖVEGE (csomagolásban található)

Humira

Naptárában jelölje meg a mellékelt emlékeztető cédulával a következő adag beadásának napját.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Humira 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben adalimumab

Mielőtt gyermeke elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Orvosától egy **Betegemlékeztető Kártyát** is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit gyermekénél a Humira alkalmazása előtt és a Humira-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál vagy gyermekénél ezt a **Betegemlékeztető Kártyát**.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön gyermekénél jelentkezőkhöz hasonlóak.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik (lásd 4. pont).

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Humira és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Humira alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Humira-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Humira-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. A Humira beadása

1. Milyen típusú gyógyszer a Humira és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Humira hatóanyaga az adalimumab.

A Humira az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazható:

- Gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz)
- Az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult artritisz)
- Gyermekkori plakkos pszoriázis
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (gyermekkori Crohn-betegség)
- Gyermekkori nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A Humira hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrozis faktor (TNF α) nevű fehérje, mely az immun (védekező) rendszer működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz való kötődéssel a Humira csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegsége, mely rendszerint elsőként gyerekkorban jelentkezik.

A Humira 2 éves kortól alkalmazható a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz) kezelésére. Gyermek először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermeke a poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz kezelésére Humira-t kapni.

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Humira-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

Entezitisszel társult artritisz

Az entezitisszel társult artritisz az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás.

A Humira 6 éves kortól alkalmazható az entezitisszel társult artritisz kezelésére. Gyermek először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermeke az entezitisszel társult artritisz kezelésre Humira-t kapni.

Gyermekkori plakkos pszoriázis (pikkelysömör)

A plakkos pszoriázis egy bőrbetegség, ami ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kerges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmököt is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet. A pszoriázist vélhetően a szervezet immunrendszerének hibája okozza, amely a bőrsejtek fokozott termelődéséhez vezet.

A Humira alkalmazható súlyos, idült plakkos pszoriázis kezelésére 4-17 év közötti gyermekeknél, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

Gyermekkori Crohn-betegség

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladásos kórfolyamata.

A Humira alkalmazható közepesen súlyos – súlyos Crohn-betegségben szenvedő, 6-17 éves korú gyermekek és serdülők kezelésére.

Gyermek először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermeke a betegség jeleinek és tüneteinek enyhítésére Humira-t kapni.

Gyermekkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás egy gyulladásos betegség, mely a szem bizonyos részeit érinti.

A Humira alkalmazható 2 éves kortól krónikus, nem fertőzőes eredetű uveitis kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet. A Humira ezt a gyulladást csökkenti.

Gyermek először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, akkor fog gyermeke a betegség jeleinek és tüneteinek enyhítésére Humira-t kapni.

2. Tudnivalók a Humira-nak az Ön gyermekénél történő alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Humira-t

- Ha gyermeke allergiás az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha gyermeke súlyos fertőzésben szenved, beleértve az aktív tuberkulózist (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha gyermekének bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha gyermeke közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha gyermekének súlyos szívproblémája van vagy volt (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Humira alkalmazása előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakciók

- Ha gyermeke allergiás reakciót észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy bőrkiütés, ne alkalmazza a Humira-t és azonnal forduljon orvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha gyermeke fertőzésben szenved, beleértve a hosszantartó vagy helyi fertőzést is (például lábszárfekély), a Humira alkalmazása előtt beszéljen orvosával. Ha kétségei vannak, forduljon orvosához.
- Humira-kezelés során gyermeke könnyebben kaphat meg fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha a légzésfunkciója károsodott. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik
 - a tuberkulózis
 - a vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések
 - súlyos vérfertőzés (szepszis)

Ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek. Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha gyermekének olyan tünete van, mint a láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Orvosa a Humira-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermeke olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol a gombák okozta fertőzések (mint például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy a blasztomikózis) nagyon gyakoriak.
- Közölje orvosával, ha gyermeke kórelőzményében visszatérő fertőzés szerepel, vagy egyéb olyan állapot áll fenn, ami a fertőzés lehetőségét fokozza.
- Gyermekeének és kezelőorvosának kiemelt figyelmet kell fordítania a fertőzés jeleire a Humira-kezelés során. Fontos, hogy mondja el gyermeke kezelőorvosának, ha gyermekének fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Tuberkulózis

- Mivel Humira-val kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Humira-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa az Ön gyermekénél megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Ebbe beletartozik gyermeke részletes orvosi kórelőzményének elemzése és a megfelelő szűrővizsgálatok (mint például mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt) elvégzése. Gyermeke **Betegemlékeztető Kártyáján** a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
 - Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha gyermeke bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt bárkivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha gyermekének aktív tuberkulózisa van, ne használja a Humira-t.
 - A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére is, hogy gyermekénél tuberkulózis elleni megelőző terápiát alkalmaztak.
 - Ha a tuberkulózis tünetei (mint például hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, erőtlenység, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje orvosával.

Hepatitis B

- Figyelmeztesse orvosát arra, ha gyermeke hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, netán aktív HBV-fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti.
 - Gyermeke orvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie gyermekénél. A Humira a vírushordozókban ismét aktiválhatja a HBV-t.
 - Egyes ritka esetekben – különösen ha gyermeke más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha gyermeke sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa orvosát, hogy Humira-kezelésben részesül. Orvosa a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációval járó betegség

- Ha gyermeke demielinizációval (az idegrostok velőshüvelyét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) járó betegségben szenved vagy ilyen típusú betegség alakul ki nála, kezelőorvosa dönti el, hogy a Humira-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e gyermeke esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermeke olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltások

- Bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak a Humira-kezelés során.
 - Védőoltás gyermekének történő beadását megelőzően beszéljen orvosával.
 - Ajánlott, hogy a gyermekek – ha lehetséges – a Humira-kezelés megkezdése előtt minden, az életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást kapjanak meg.
 - Ha a terhessége alatt Humira-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adagot követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Humira-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Ha gyermekének enyhe szívelégtelensége van és Humira-kezelést kap, szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha gyermekének súlyos szívbetegsége volt, vagy jelenleg is van. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (például légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával. A kezelőorvos el fogja dönteni, hogy az Ön gyermeke kaphat-e Humira-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdnek a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy abbahagyják a kezelést. Ha gyermekének csillapíthatatlan láza van, véraláfutása van, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, azonnal értesítse orvosát.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy a Humira-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik.
 - A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (a vért és a csontszövetet érintő daganat) alakul ki.
 - Amennyiben gyermeke Humira-t kap, a limfóma, leukémia vagy egyéb daganat kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritka esetekben a nyirokdaganat (limfóma) egy ritka és súlyos típusát észlelték Humira-val kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal is kezelték.
 - Közölje orvosával, ha a gyermeke a Humira-val egyidejűleg azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed.
 - Esetenként nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték Humira-val kezelt betegeken.
 - Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt vagy a kezelést követően, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, TNF-antagonistával kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha gyermeke COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-antagonistával végzett kezelés megfelelő-e gyermeke számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben a Humira lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Egyéb gyógyszerek és a Humira

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Gyermeke nem kaphat Humira-t a következő hatóanyagot tartalmazó gyógyszerekkel együtt, mert fokozódik a súlyos fertőzések kockázata:

- anakinra
- abatacept.

A Humira-t lehet együtt alkalmazni:

- metotrexáttal
- egyes betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (mint például a szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció)
- szteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-eket).

Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- Gyermekeének a terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Humira-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben gyermeke terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.
- A Humira csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a szülési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt Humira-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, Humira-kezelésben nem részesült nőknél.
- Szoptatás alatt a Humira alkalmazható.
- Ha gyermeke a terhessége alatt Humira-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja gyermeke kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Humira-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Humira csekély mértékben befolyásolhatja gyermeke gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

A Humira poliszorbátot tartalmaz

A gyógyszer 0,2 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 20 mg-os adagonként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermekének bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni a Humira-t?

A gyógyszert mindig a gyermeke kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Humira ajánlott adagját az egyes engedélyezett javallatokban a következő táblázat tartalmazza. Kezelőorvosa más hatáserősségű Humira-t is felírhat, ha gyermekének más dózisra van szüksége.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg minden második héten	Nincs

2 évesnél idősebb, 10 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Nincs
--	----------------------------	-------

Entezitiszrel társult artritisz

Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
6 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg minden második héten	Nincs
6 évesnél idősebb, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Nincs

Gyermekekori plakkos pszoriázis

Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
4-17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Nincs
4-17 éves kor közötti, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.	Nincs

Gyermekekori Crohn-betegség

Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
6-17 éves kor közötti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 80 mg, majd 2 héttel később 40 mg. Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, gyermeke kezelőorvosa rendelhet 160 mg kezdő dózist, melyet 80 mg követ két héttel később. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Gyermeke kezelőorvosa megemelheti az adagot heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra.
6-17 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 40 mg, majd 2 héttel később 20 mg Amennyiben gyorsabb terápiás válaszra van szükség, gyermeke kezelőorvosa rendelhet 80 mg kezdő dózist, melyet 40 mg követ két héttel később	Gyermeke kezelőorvosa megemelheti az adagolás gyakoriságát heti 20 mg-ra.

	Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.	
--	---	--

Gyermekekori nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzés
2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 40 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 20 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Humira-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.
2 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Humira-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Humira-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Humira injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a „7. A Humira beadása” című pontban található.

Ha az előírtnál több Humira-t alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Humira-t, azonnal közölje ezt kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Őrizze meg a külső csomagolást, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Humira-t

Ha elfelejtette beadni gyermekének az injekciót, adja be a következő Humira adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon adja be gyermekének, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja a Humira alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja a Humira alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Gyermekeének tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Humira injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Közlje azonnal kezelőorvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet;
- duzzanat az arcon, kézen vagy lábon;
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során;
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás.

Közlje kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés;
- gyengeség vagy fáradtságérzés;
- köhögés;
- fülzúgás;
- zsibbadás;
- kettőslátás;
- kar- vagy lábgyengeség;
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik nem gyógyul;
- vérképzőszervi betegségekre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság.

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket a Humira alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés);
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is);
- fejfájás;
- hasi fájdalom;
- hányinger és hányás;
- bőrkiütés;
- mozgásszervi eredetű fájdalom.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is);
- bélfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást);
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is);
- fülfertőzések;
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is);
- a nemi szervek fertőzései;
- húgyúti fertőzések;
- gombás fertőzések;
- ízületi fertőzések;
- jóindulatú daganatok;
- bőrrák;
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is);
- kiszáradás;
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is);
- szorongás;
- álmatlanság;
- érzészavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás;
- migrén;

- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfejét is);
- látászavar;
- szemgyulladás;
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata;
- forgó jellegű szédülés;
- gyors szívverés-érzés;
- magas vérnyomás;
- kipirulás;
- vérömleny;
- köhögés;
- asztma;
- légszomj;
- tápcsatorna eredetű vérzés;
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés);
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is);
- bőrviszketés;
- viszkető bőrkürités;
- véraláfutás;
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma);
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése;
- fokozott verejtékezés;
- hajhullás;
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- veseproblémák;
- mellkasi fájdalom;
- vizenyő;
- láz;
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát;
- csökkent gyógyulási készség.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- opportunisták fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképesség lecsökken);
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is);
- szemfertőzések;
- baktériumok okozta fertőzések;
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés);
- rák;
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg;
- melanóma;
- a szervezet védekezőrendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisoként jelentkeznek);
- vaszkulitisz (érgyulladás);
- tremor (remegés);
- érzékszavar;
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás;
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés;
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy boka dagadást okozhatnak;

- szívroham;
- kiöblösödés valamely nagy ütőérben, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás;
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is);
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása);
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem);
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz;
- nyelészavar;
- az arc feldagadása;
- epehólyaggyulladás, epekövesség;
- zsírmáj;
- éjszakai izzadás;
- hegképződés;
- az izomszövet kóros szétesése;
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását);
- az alvás megszakadása;
- merevedési zavar;
- gyulladások.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti);
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció;
- szklerózis multiplex;
- ideggyógyászati betegségek (például a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzékszavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja);
- szívleállás;
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés);
- bél átlukadása;
- májgyulladás;
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása;
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki);
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása);
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés);
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér;
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés);
- lupusz-szerű szindróma;
- angioödéma (helyi bőrduzzanat);
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vörös-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű);
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa);
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség;
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt)

A Humira alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél alakul ki)

- alacsony fehérvérsejtszám;
- alacsony vörösvértestszám;
- a vérzsírszint emelkedése;
- emelkedett májenzimszint.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- magas fehérvérsejtszám;
- alacsony vérlemezkészám;
- emelkedett húgysavszint a vérben;
- kóros nátriumszint a vérben;
- alacsony kalciumszint a vérben;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- magas vércukorszint;
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben;
- autoantitestek megjelenése a vérben;
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós-vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkészám.

Mellékhatások bejelentése

Ha az Ön gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Humira-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címken/buborékcsoomagoláson/dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (például utazás alatt), úgy önmagában a Humira előretöltött fecskendő legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a fecskendőt **14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a fecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Humira?

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: mannit, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Humira előretöltött injekciós fecskendő külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Humira 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben 20 mg adalimumabot tartalmazó 0,2 ml steril oldat formájában kerül forgalomba.

A Humira előretöltött fecskendő egy adalimumab oldatot tartalmazó üveg fecskendő.

A Humira előretöltött fecskendő 2 db előretöltött fecskendőt és 2 db alkoholos törülközőt tartalmazó csomagban kerül forgalomba.

A Humira injekciós üvegben, előretöltött fecskendőben és előretöltött injekciós tollban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

Gyártó

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

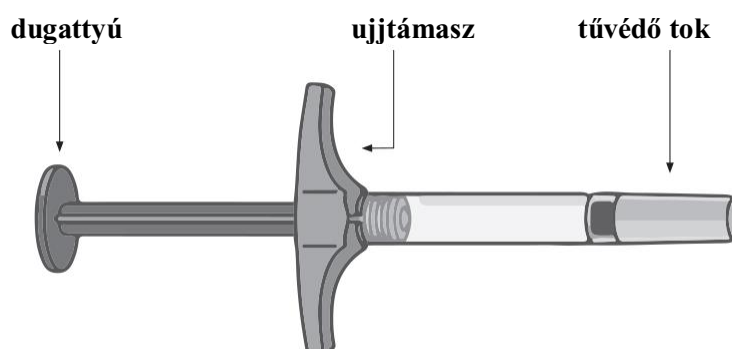
A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató meghallgatásának, <Braille írással>, <nagyméretű betűkkel> készült vagy <audio> változatának igénylése érdekében forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

7. A Humira beadása

- A következő útmutató azt magyarázza el, hogyan adja be gyermekének a bőre alá a Humira injekciót előretöltött fecskendővel. Kérjük, figyelmesen olvassa el az útmutatót, és kövesse lépésről-lépésre.
- Az injekciózás technikájára kezelőorvosa, a nővér, vagy gyógyszerésze tanítja meg Önt.
- Ne próbálkozzon az gyermeke injekciózásával, amíg nem biztos abban, hogyan kell elkészíteni és beadni az injekciót.
- Megfelelő gyakorlás után Ön vagy más személy (például családtag, ismerős) is beadhatja gyermekének az injekciót.
- Minden egyes előretöltött fecskendőt csak egyszeri beadásra használja!

Humira előretöltött fecskendő



Ne használja az előretöltött fecskendőt és hívja kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha:

- a folyadék zavaros, elszíneződött vagy pelyhes csapadékot vagy lebegő részecskéket tartalmaz
- a lejárati idő (EXP) elmúlt
- a folyadék megfagyott vagy közvetlen napfénynek volt kitéve
- az előretöltött fecskendő leesett vagy eltört

A tűvédő tokot ne távolítsa el, csak közvetlenül az injekció beadása előtt. A Humira gyermekektől elzárva tartandó!

1. lépés

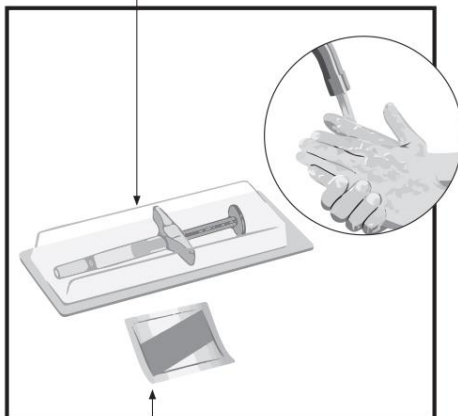
Vegye ki a Humira-t a hűtőszekrényből.

A beadás előtt **15-30 percig** hagyja a Humira-t szobahőmérsékleten.

- **Ne távolítsa el** a tűvédő tokot, amíg a Humira hőmérséklete eléri a szobahőmérsékletet.
- **Ne melegítse** a Humira-t semmilyen egyéb módon. Például **ne melegítse** mikrohullámú sütőben vagy forró vízben.

2. lépés

Előretöltött fecskendő



Törülőkendő

Ellenőrizze a lejárati dátumát (EXP). **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a lejárati idő (EXP) elmúlt.

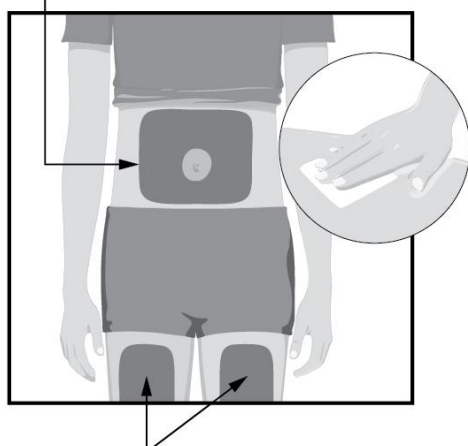
Helyezze a következőket egy tiszta, sima felületre:

- 1 egyszer használatos előretöltött fecskendőt és
- 1 alkoholos törülőt

Mossa meg és szárítsa meg a kezét.

3. lépés

Beadási helyek



Beadási helyek

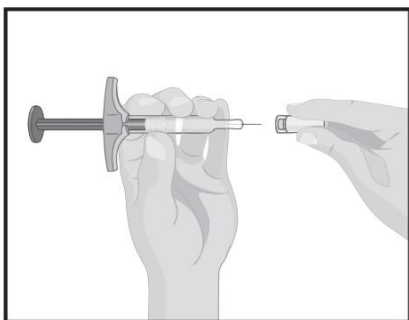
Válassza ki a beadási helyet:

- Gyermeke combjának elülső részén vagy
- Gyermeke hasfalán, legalább 5 cm távolságra a köldökétől
- Az előző beadási helytől legalább 3 cm távolságra

Körkörös mozdulattal törölje le az injekció beadásának helyét az alkoholos törülővel.

- **Ne** ruhán keresztül adja be az injekciót
- **Ne** adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr sebes, véralfutásos, bepírosodott, kemény, heges, a bőr meggyulladását jelző világos csíkok (striák) területén, illetve a pikkelysömörös területeken

4. lépés



Tartsa az előretöltött fecskendőt az egyik kezében.

Ellenőrizze a folyadékot az előretöltött fecskendőben.

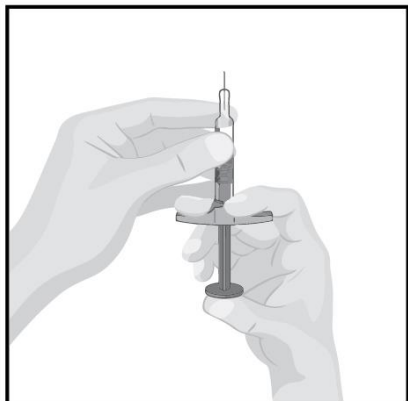
- Bizonyosodjon meg róla, hogy a folyadék tiszta és színtelen
- **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék zavaros vagy részecskéket tartalmaz
- **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha az leesett vagy eltörött

Óvatosan húzza le a tűvédő tokot a másik kezével. Dobja ki a tokot. **Ne** rakja vissza.

- **Ne érintse meg a kezével a tűt, illetve ne hagyja, hogy a tű bármihez hozzáérjen.**

5. lépés

Tartsa az előretöltött fecskendőt a tűvel felfelé.

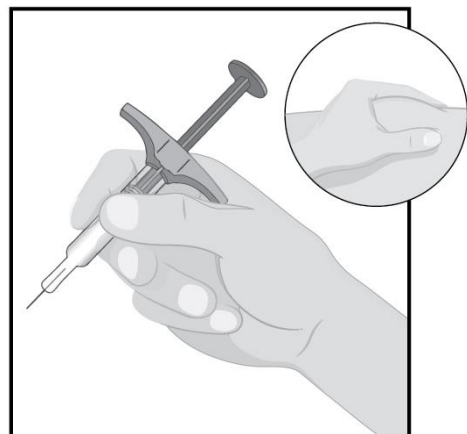


- Tartsa egyik kezében, szemmagasságban az előretöltött fecskendőt, hogy lássa a levegőt az előretöltött fecskendőben.

Lassan nyomja be a dugattyút, hogy a levegőt kijöjjön a tűből.

- Normális, ha lát néhány csepp folyadékot kijönni a tűből

6. lépés

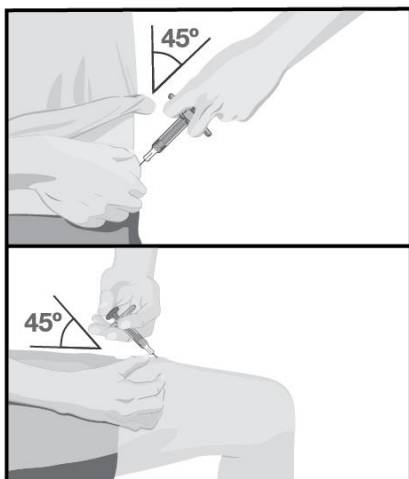


Tartsa egy kézzel az előretöltött fecskendőt a közepénél, a hüvelyk- és mutatóujja között, mintha egy ceruzát fogna.

A beadás helyén szorítsa össze a gyermeke bőrét egy kiemelkedő redőbe, és tartsa mozdulatlanul.

7. lépés

Szúrja be a tűt a bőrébe körülbelül 45 fokos szögben, egy gyors, rövid mozdulattal.



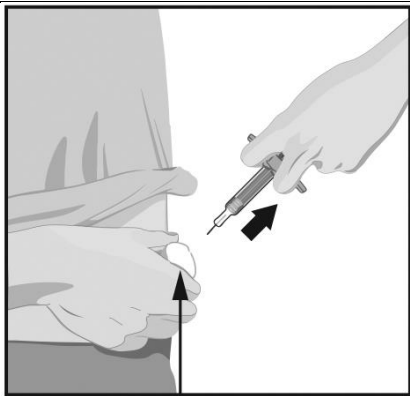
- Miután beszúrta a tűt, engedje el a bőrt, amit összeszorított.

Lassan nyomja be a dugattyút, egészen addig, amíg a folyadékot befecskendezte és az előretöltött fecskendő kiürült.

8. lépés

Amikor a beadás befejeződött, lassan húzza ki a bőrből a tűt, az előretöltött fecskendőt ugyanolyan szögben tartva.

Az injekció beadása után helyezzen egy vattapamacsot vagy gézdarabot a beadás helyére.



Vattapamacs

- **Ne** dörzsölje
- Enyhe vérzés az injekció beadásának helyén normális

9. lépés

Az előretöltött fecskendőt dobja egy speciális gyűjtőedénybe a kezelőorvosa, a nővér vagy a gyógyszerésze útmutatásának megfelelően. **Soha** ne rakja vissza a tokot a tűre.

- **Ne** dobja a szelektív vagy a háztartási hulladékba az előretöltött fecskendőt.
- Az előretöltött fecskendőt és a speciális gyűjtőedényt **mindig** a gyermekektől elzárva kell tartani!

A tűvédő tokot, az alkoholos törlőt, a vattapamacsot vagy gézdarabot, a buboréksomagolást és a csomagolást ki lehet dobni a háztartási hulladékba.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben adalimumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Orvosától egy **Betegemlékeztető Kártyát** is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Humira alkalmazása előtt és a Humira-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a **Betegemlékeztető Kártyát**.
- Kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Humira és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Humira alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Humira-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Humira-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. A Humira beadása

1. Milyen típusú gyógyszer a Humira és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Humira hatóanyaga az adalimumab.

A Humira az alábbi betegségek kezelésére alkalmazható:

- Reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritisz)
- Gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz)
- Az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritisz)
- A csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás (spondilitisz ankilopoetika)
- Spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz)
- pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (arthritisz pszoriatika)
- pikkelysömör (plakkos pszoriázis)
- Hidradenitisz szuppuratíva
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (Crohn-betegség)
- Nem fertőzőes eredetű, kifeléyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza),
- Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A Humira hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célpontokhoz kötődnek.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrozis faktor (TNF α) nevű fehérje, mely az immun (védekező) rendszer működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz való kötődéssel a Humira csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Humira alkalmazható a felnőttkori közepesen súlyos - súlyos reumatoid artritisz kezelésére. Ön először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket, például metotrexátot kaphat. Ha a kezelésre nem reagál megfelelő módon, akkor Humira-t fog kapni.

A Humira-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid artritiszben előzetes metotrexát-kezelés nélkül is.

A Humira képes lassítani a betegség okozta ízületi károsodást és segíti a szabadabb mozgást.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Humira-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegsége.

A Humira 2 éves kortól alkalmazható a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz) kezelésére. Ön először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket például metotrexátot kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Humira-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

Entezitisszel társult artritisz

Az entezitisszel társult artritisz az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás.

A Humira 6 éves kortól alkalmazható az entezitisszel társult artritisz kezelésére. Ön először egyéb, betegséget módosító gyógyszereket például metotrexátot kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz) a gerincoszlop gyulladásal járó betegsége.

A Humira alkalmazható felnőttkori súlyos spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz) kezelésére. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Artritisz pszoriatika

Az artritisz pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely általában pikkelysömörrel társul.

A Humira alkalmazható a felnőttkori artritisz pszoriatika kezelésére. A Humira képes lassítani az ízületekben a betegség által okozott károsodást, valamint segíti a szabadabb mozgást. Ön először

egyéb gyógyszereket kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Pikkelysömör (plakkos pszoriázis)

A plakkos pszoriázis egy bőrbetegség, amely ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kényes foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmöket is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet.

A Humira alkalmazható

- a közepesen súlyos - súlyos idült felnőttkori pszoriázis kezelésére és
- súlyos, idült plakkos pszoriázisban szenvedő, 4-17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél is, akiknél a helyi kezelés és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

Hidradenitisz szuppuratíva

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy krónikus és gyakran fájdalmas, gyulladásos bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti góccok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, például a mellék alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

A Humira alkalmazható

- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő 12-17 év közötti serdülők kezelésére.

A Humira csökkenti a betegség okozta csomók és tályogok számát és a fájdalmat, ami gyakran jár együtt a betegséggel. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha Ön nem reagál megfelelően ezekre a gyógyszerekre, Humira-t fog kapni.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladásos kórfolyamata.

A Humira alkalmazható

- közepesen súlyos - súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos - súlyos Crohn-betegségben szenvedő, 6 és 17 éves kor közötti gyermekek és serdülők kezelésére.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Humira-t fog kapni.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A Humira alkalmazható

- közepesen súlyos-súlyos felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére és
- közepesen súlyos-súlyos kolitisz ulceróza kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Humira-t fog kapni.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás egy gyulladásos betegség, mely a szem bizonyos részeit érinti.

A Humira alkalmazható

- felnőttkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szemfeneket érinti
- 2 évnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet. A Humira ezt a gyulladást csökkenti.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Humira-t fog kapni.

2. Tudnivalók a Humira alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Humira-t:

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön aktív tuberkulózisban vagy más súlyos fertőzésben szenved (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Humira alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakciók

- Ha allergiás reakciót észlel olyan tünetekkel, mint a mellkasi szorítás, asztmás légzés, szédülés, duzzanat vagy bőrkiütés, ne alkalmazza a Humira-t és azonnal forduljon orvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha fertőzésben szenved, ideértve a hosszantartó vagy a test egy részét érintő fertőzést (például lábszárfekély) beszéljen kezelőorvosával. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- Humira-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha tüdőbetegsége van. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik:
 - tuberkulózis,
 - vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések
 - súlyos fertőzés a vérben (szepszis)

Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Humira-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol nagyon gyakoriak a gombák okozta fertőzések (például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha visszatérő fertőzései, vagy egyéb olyan betegségei vannak, amelyek fokozzák a fertőzés lehetőségét.
- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Humira-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Humira-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Tuberkulózis

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha aktív tuberkulózisa van, ne alkalmazza a Humira-t!
 - Humira-val kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és megfelelő szűrővizsgálatokra (mint például mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A **Betegemlékeztető Kártyán** a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
 - A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott.
 - Ha a tuberkulózis tünetei (például nem múló köhögés, testsúlycsökkenés, levertség, enyhe hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal közölje kezelőorvosával.

Hepatitisz B

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön hepatitisz B vírus (HBV)-hordozó, netán aktív HBV-fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti.
 - Orvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. A HBV-t hordozó embereknél a Humira ismét aktiválhatja a vírust.
 - Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa orvosát, hogy Humira-kezelésben részesül. Orvosa a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációval járó betegségek

- Ha demielinizációval (az idegrostok velőshüvelyét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy a Humira-kezelés alkalmazható-e, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltások

- Humira alkalmazása során bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak.
 - Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával.
 - Ajánlott, hogy a gyermekek – ha lehetséges -, a Humira-kezelés megkezdése előtt minden, az életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást kapjanak meg.
 - Ha a terhessége alatt Humira-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adag Humira-t követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Humira-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Humira-kezelést kap, a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (például légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Humira-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdénék a fertőzést vagy segítenék megállítani a vérzést. Kezelőorvosa dönti el, hogy folytassák-e a kezelést. Ha nem múló láza van, véraláfutása alakul ki, vagy könnyen vérzik és sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy a Humira-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik.
 - A hosszú ideje súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki.
 - Amennyiben Humira-t kap, a limfóma, leukémia vagy daganat kialakulásának kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy specifikus és súlyos típusát észlelték Humira-val kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinttel, illetve 6-merkaptopurinnal is kezeltek.
 - Közölje kezelőorvosával, ha a Humira-val egyidejűleg azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed.
 - Nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték Humira-val kezelt betegeken.
 - Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, TNF-antagonistával kezelt betegeken nem limfóma természetű rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje orvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-antagonistával végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben a Humira lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást a Humira alkalmazásának megkezdése előtt.

Egyéb gyógyszerek és a Humira

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Nem alkalmazhatja a Humira-t, a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekkel a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt:

- anakinra
- abatacept.

A Humira együtt alkalmazható:

- metotrexáttal
- egyéb, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (például szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció)
- szteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-ket).

Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Humira-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.
- A Humira csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a szülési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt Humira-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, Humira-kezelésben nem részesült nőknél.
- Szoptatás alatt a Humira alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Humira-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Humira-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Humira csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Humira alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

A Humira poliszorbátot tartalmaz

A gyógyszer 0,4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 40 mg-os adagonként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni a Humira-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Humira javasolt adagját az alábbi táblázat mutatja, alkalmazási terület szerint. Kezelőorvosa más hatáserősségű Humira-t is felírhat, ha Önnek más dózusra van szüksége.

Reumatoid arthritisz, arthritisz pszoriatika, spondilitisz ankilopoetika, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	40 mg kéthetente	Reumatoid arthritiszben a Humira alkalmazása során a metotrexát-kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Humira önállóan alkalmazható. Ha Önnek reumatoid arthritisze van és a Humira alkalmazása során nem kap metotrexát-kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg kéthetente	Nincs
2 évesnél idősebb, 10 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg kéthetente	Nincs

Entezitisszel társult arthritisz		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
6 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg minden második héten	Nincs
6 évesnél idősebb, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Nincs

Pikkelysömör		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
4-17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Nincs
4-17 éves kor közötti, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.	Nincs

Hidradenitisz szuppuratíva		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon vagy napi két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). További két héttel később heti 40 mg-os vagy kéthetente 80 mg-os dózissal folytassa, kezelőorvosának előírása szerint.	Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.
12-17 év közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülők	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kéthetente 40 mg Humira-kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegség		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), amelyet két héttel később 40 mg követ. Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet 160 mg-os kezdő adagot (négy 40 mg-os injekció)	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot

	egyetlen napon, vagy 2-2 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet két héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.	
6-17 év közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek vagy serdülők	A kezdő adag 40 mg, melyet két héttel később 20 mg követ. Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet 80 mg-os kezdő adagot (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), melyet 2 héttel később 40 mg követ. Ezután a szokásos adag kéthetente 20 mg.	Kezelőorvosa heti 20 mg-ra emelheti az adagolás gyakoriságát.

Kolitisz ulceróza		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
6 éves kor feletti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egyetlen napon), melyet két héttel később 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.	A Humira alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.	A Humira alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), melyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	A Humira alkalmazásával egyidejűleg kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek alkalmazása folytatható. A Humira önmagában is alkalmazható.
2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 40 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 20 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Humira-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.
2 éves kor feletti, legalább 30 kg testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Humira-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Humira-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Humira injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a „7. A Humira beadása” című pontban található.

Ha az előírtnál több Humira-t alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Humira-t, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és mondja el nekik, hogy több Humira-t alkalmazott. Mindig tartsa magánál a gyógyszer külső dobozát, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Humira-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Humira adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja a Humira alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja a Humira alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a Humira alkalmazását.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat.

A mellékhatások az utolsó Humira injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Közölje azonnal orvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kézen vagy lábon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- testmozgáskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás

Közölje orvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel:

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeletkor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsibbadás
- kettőslátás
- kar- vagy lábgyengeség
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik nem gyógyul
- vérképzőszervi betegségekre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket a Humira alkalmazása során észleltek.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- helyi reakció az injekció beadásának helyén (beleértve fájdalmat, duzzadást, vörösséget vagy viszketést)
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is)
- fejfájás
- hasi fájdalom
- hányinger és hányás
- bőrkiütés
- mozgásszervi eredetű fájdalom

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is)
- belfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást)
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is)
- fülfertőzések
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is)
- a nemi szervek fertőzései
- húgyúti fertőzések
- gombás fertőzések
- ízületi fertőzések
- jóindulatú daganatok
- bőrrák
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is)

- kiszáradás
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is)
- szorongás
- álmatlanság
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás
- migrén
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is)
- látászavar
- szemgyulladás
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata
- vertigo (forgás vagy szédülés érzés)
- gyors szívverés érzés
- magas vérnyomás
- kipirulás
- vérömleny (vérgyülem az ereken kívül)
- köhögés
- asztma
- légszomj
- tápcsatorna eredetű vérzés
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés)
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe
- szikka-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is)
- bőrvizketés
- viszkető bőrküítés
- véraláfutás
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma)
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése
- fokozott verejtékezés
- hajhullás
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása
- izomgörcsök
- véres vizelet
- veseproblémák
- mellkasi fájdalom
- vízenyő (duzzanat)
- láz
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát
- csökkent gyógyulási készség

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- opportunistá fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképesség lecsökken)
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is)
- szemfertőzések
- baktériumok okozta fertőzések
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés)
- rák
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg
- melanoma
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkezik)
- vaszkulitisz (érgyulladás)

- remegés
- neuropátia (idegbántalom)
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak
- szívroham
- zsákszerű kiöblösödés valamely nagy ütőér falán, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is)
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása)
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem)
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz
- nyelészavar
- arcvizenyő (az arc feldagadása)
- epehólyag-gyulladás, epekövesség
- zsírmáj
- éjszakai izzadás
- hegeképződés
- az izomszövet kóros szétesése
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását)
- az alvás megszakadása
- merevedési zavar
- gyulladások

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti)
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció
- szklerózis multiplex
- ideggyógyászati betegségek (például a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja)
- szívleállás
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés)
- bélperforáció (a bél átlukadása)
- májgyulladás
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki)
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása)
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkivetés)
- arcvizenyő (az arc duzzanata,) amit allergiás reakció kísér
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkivetés)
- lupusz-szerű szindróma
- angioödéma (helyi bőrduzzanat)
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vörös-lilás bőrkivetés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatoszlénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű)
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában;
- májelégtelenség
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt)

A Humira alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki.

Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél alakul ki)

- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vörösvértestszám
- a vérsírszint emelkedése
- emelkedett májenzimszint

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- magas fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezkesszám
- emelkedett húgysavszint a vérben
- kóros nátriumszint a vérben
- alacsony kalciumszint a vérben
- alacsony foszfátszint a vérben
- magas vércukorszint
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben
- autoantitestek megjelenése a vérben
- alacsony káliumszint a vérben

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki):

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkesszám

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Humira-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén/buboréksomagoláson/dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (például utazás alatt), úgy önmagában a Humira előretöltött fecskendő legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a fecskendőt **14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a fecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Humira?

A készítmény hatóanyaga: adalimumab.

Egyéb összetevők: mannit, poliszorbát 80, és injekcióhoz való víz.

Milyen a Humira külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben 40 mg adalimumabot tartalmazó 0,4 ml steril oldat formájában kerül forgalomba.

A Humira előretöltött fecskendő üvegből készült és adalimumab oldatot tartalmaz.

Csomagolási egységek: 1, 2, 4 vagy 6 előretöltött fecskendő, 1, 2, 4 vagy 6 alkoholos törlőkendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Humira injekciós üvegben, előretöltött injekciós fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban is kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Németország

Gyártó

AbbVie Biotechnology GmbH

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie 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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

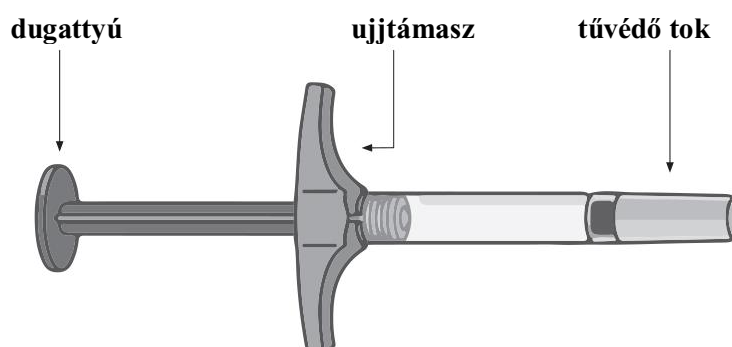
A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató meghallgatásának, <Braille írással>, <nagyméretű betűkkel> készült vagy <audio> változatának igénylése érdekében forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

7. A Humira beadása

- A következő útmutató azt magyarázza el, hogyan adja be a bőre alá a Humira injekciót előretöltött fecskendővel. Kérjük, figyelmesen olvassa el az útmutatót, és kövesse lépésről-lépésre.
- Az öninjekciózás technikájára kezelőorvosa, a nővér, vagy gyógyszerésze tanítja meg Önt.
- Ne próbálkozzon az öninjekciózással, amíg nem biztos abban, hogyan kell elkészíteni és beadni az injekciót.
- Megfelelő gyakorlás után saját maga vagy más személy (például családtag, ismerős) is beadhatja az injekciót.
- Minden egyes előretöltött fecskendőt csak egyszeri beadásra használja!

Humira előretöltött fecskendő



Ne használja az előretöltött fecskendőt és hívja kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha:

- a folyadék zavaros, elszíneződött vagy pelyhes csapadékot vagy lebegő részecskéket tartalmaz
- a lejárati idő (EXP) elmúlt
- a folyadék megfagyott vagy közvetlen napfénynek volt kitéve
- az előretöltött fecskendő leesett vagy eltörött

A tűvédő tokot ne távolítsa el, csak közvetlenül az injekció beadása előtt. A Humira gyermekektől elzárva tartandó!

1. lépés

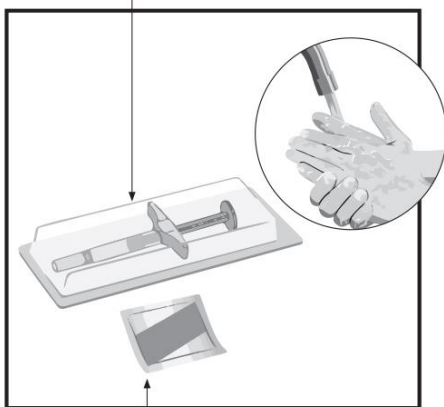
Vegye ki a Humira-t a hűtőszekrényből.

A beadás előtt **15-30 percig** hagyja a Humira-t szobahőmérsékleten.

- **Ne távolítsa el** a tűvédő tokot, amíg a Humira hőmérséklete eléri a szobahőmérsékletet.
- **Ne melegítse** a Humira-t semmilyen egyéb módon. Például **ne melegítse** mikrohullámú sütőben vagy forró vízben.

2. lépés

Előretöltött fecskendő



Törülőkendő

Ellenőrizze a lejárati dátumát (EXP). **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a lejárati idő (EXP) elmúlt.

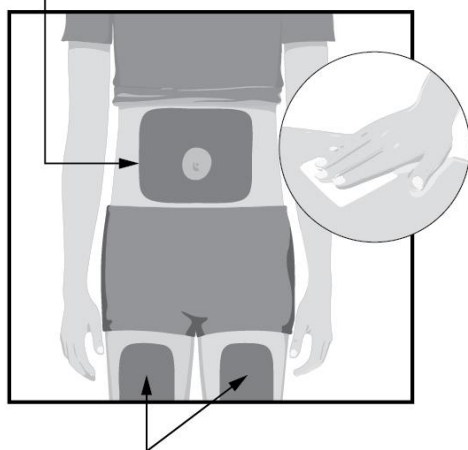
Helyezze a következőket egy tiszta, sima felületre:

- 1 egyszer használatos előretöltött fecskendőt és
- 1 alkoholos törülőt

Mossa meg és szárítsa meg a kezét.

3. lépés

Beadási helyek



Beadási helyek

Válassza ki a beadási helyet:

- Combja elülső részén vagy
- Hasfalán, legalább 5 cm távolságra a köldökétől
- Az előző beadási helytől legalább 3 cm távolságra

Körkörös mozdulattal törölje le az injekció beadásának helyét az alkoholos törülővel.

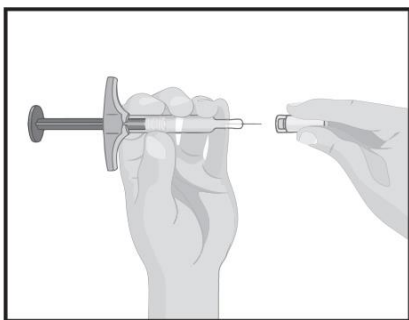
- **Ne** ruhán keresztül adja be az injekciót
- **Ne** adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr sebes, véraláfutásos, bepírosodott, kemény, heges, a bőr meggyulladását jelző világos csíkok (striák) területén, illetve a pikkelysömörös területeken

4. lépés

Tartsa az előretöltött fecskendőt az egyik kezében.

Ellenőrizze a folyadékot az előretöltött fecskendőben.

- Bizonyosodjon meg róla, hogy a folyadék tiszta és színtelen
- **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék zavaros vagy részecskéket tartalmaz



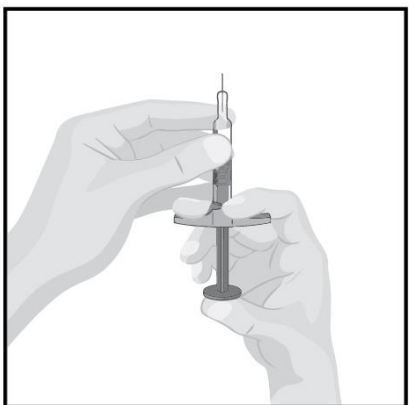
- Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha az leesett vagy eltörött

Óvatosan húzza le a tűvédő tokot a másik kezével. Dobja ki a tokot. Ne rakja vissza.

- Ne érintse meg a kezével a tűt, illetve ne hagyja, hogy a tű bármihez hozzáérjen.

5. lépés

Tartsa az előretöltött fecskendőt a tűvel felfelé.



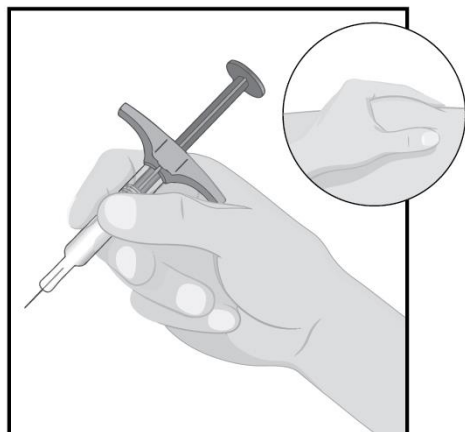
- Tartsa egyik kezében, szemmagasságban az előretöltött fecskendőt, hogy lássa a levegőt az előretöltött fecskendőben.

Lassan nyomja be a dugattyút, hogy a levegőt kijöjjön a tűből.

- Normális, ha lát néhány csepp folyadékot kijönni a tűből

6. lépés

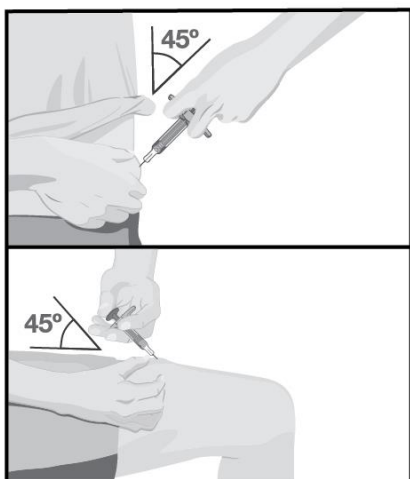
Tartsa egy kézzel az előretöltött fecskendőt a közepénél, a hüvelyk- és mutatóujja között, mintha egy ceruzát fogna.



A beadás helyén szorítsa össze a bőrét egy kiemelkedő redőbe, és tartsa mozdulatlanul.

7. lépés

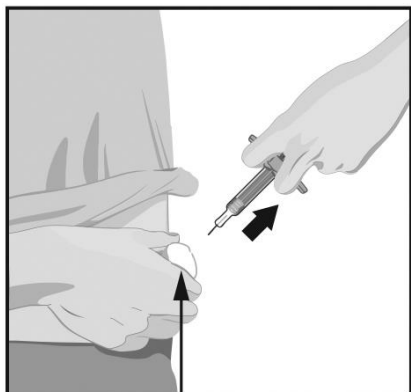
Szúrja be a tűt a bőrébe körülbelül 45 fokos szögben, egy gyors, rövid mozdulattal.



- Miután beszúrta a tűt, engedje el a bőrt, amit összeszorított.

Lassan nyomja be a dugattyút, egészen addig, amíg a folyadékot befecskendezte és az előretöltött fecskendő kiürült.

8. lépés



Vattapamacs

Amikor a beadás befejeződött, lassan húzza ki a bőrből a tűt, az előretöltött fecskendőt ugyanolyan szögben tartva.

Az injekció beadása után helyezzen egy vattapamacsot vagy gézdarabot a beadás helyére.

- **Ne** dörzsölje
- Enyhe vérzés az injekció beadásának helyén normális

9. lépés

Az előretöltött fecskendőt dobja egy speciális gyűjtőedénybe a kezelőorvosa, a nővér vagy a gyógyszerésze útmutatásának megfelelően. **Soha** ne rakja vissza a tokot a tűre.

- **Ne** dobja a szelektív vagy a háztartási hulladékba az előretöltött fecskendőt.
- Az előretöltött fecskendőt és a speciális gyűjtőedényt **mindig** a gyermekektől elzárva kell tartani!

A tűvédő tokot, az alkoholos törlőt, a vattapamacsot vagy gézdarabot, a buboréksomagolást és a csomagolást ki lehet dobni a háztartási hulladékba.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban adalimumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosától egy **Betegemlékeztető Kártyát** is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Humira alkalmazása előtt és a Humira-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a **Betegemlékeztető Kártyát**.
- Kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Humira és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Humira alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Humira-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Humira-t tárolni?
6. További információk
7. A Humira beadása

1. Milyen típusú gyógyszer a Humira és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Humira hatóanyaga az adalimumab.

A Humira az alábbi betegségek kezelésére alkalmazható:

- Reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritisz)
- Gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz)
- Az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás (entezitisszel társult arthritisz)
- A csigolyák összecsontosodásával járó kisízületi gyulladás (spondilitisz ankilopoetika)
- Spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloarthritisz)
- pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (arthritisz pszoriatika)
- pikkelysömör (pszoriázis)
- Gennyes verejtékmirigy-gyulladás (hidradenitisz szuppuratíva)
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (Crohn-betegség)
- Nem fertőzőes eredetű, kifeléelyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza)
- Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A Humira hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célpontokhoz kötődnek.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrosis faktor (TNF α) nevű fehérje, mely az immun (védekező) rendszer működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz való kötődéssel a Humira csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Humira alkalmazható közepesen súlyos - súlyos felnőttkori reumatoid arthritisz kezelésére. Ön először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

A Humira-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid artritiszben előzetes metotrexát-kezelés nélkül is.

A Humira lelassítja a gyulladásos betegség okozta ízületi károsodást és segíti a szabadabb mozgást.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Humira-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz

A gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegsége.

A Humira 2 éves kortól alkalmazható a gyermekkori ismeretlen eredetű sokízületi gyulladás (poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz) kezelésére. Ön először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Humira-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

Entezitisszel társult artritisz

Az entezitisszel társult artritisz az inak tapadási helyének gyulladásos elváltozásával társult reumás ízületi gyulladás.

A Humira 6 éves kortól alkalmazható az entezitisszel társult artritisz kezelésére. Ön először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz)

A spondilitisz ankilopoetika és a spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz) a gerincoszlop gyulladásal járó betegsége.

A Humira alkalmazható felnőttkori súlyos spondilitisz ankilopoetika és spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás (axiális spondiloartritisz) kezelésére. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Artritisz pszoriatika

Az artritisz pszoriatika az ízületek olyan gyulladásos betegsége, amely általában pikkelysömörrel társul.

A Humira alkalmazható a felnőttkori artritisz pszoriatika kezelésére. A Humira képes lassítani az ízületekben a betegség által okozott károsodást, valamint segíti a szabadabb mozgást. Ön először

egyéb gyógyszereket kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Pikkelysömör (pszoriázis)

A plakkos pszoriázis egy bőrbetegség, ami ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kerges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmöket is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet.

A Humira alkalmazható

- a közepesen súlyos - súlyos, idült felnőttkori pszoriázis kezelésére és
- súlyos, idült plakkos pszoriázisban szenvedő, 4-17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél is, akiknél a helyi kezelés, és a fényterápiák nem használtak, vagy nem alkalmazhatóak.

Hidradenitisz szuppuratíva

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy krónikus és gyakran fájdalmas, gyulladásos bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti gócok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, például a mellék alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

A Humira alkalmazható

- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő serdülők kezelésére 12-17 éves kor között.

A Humira csökkenti a betegség okozta csomók és tályogok számát és a fájdalmat, mely gyakran jár együtt a betegséggel. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladásos kórfolyamata.

A Humira alkalmazható

- közepesen súlyos - súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos - súlyos Crohn-betegségben szenvedő 6-17 éves korú gyermekek és serdülők kezelésére.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Humira-t fog kapni.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A Humira alkalmazható

- közepesen súlyos-súlyos felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére és
- közepesen súlyos-súlyos kolitisz ulceróza kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás egy gyulladásos betegség, mely a szem bizonyos részeit érinti.

A Humira alkalmazható

- felnőttkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szemfenéket érinti
- 2 évnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet. A Humira ezt a gyulladást csökkenti. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Humira-t fog kapni.

2. Tudnivalók a Humira alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Humira-t

- ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön aktív tuberkulózisban vagy más súlyos fertőzésben szenved, (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint pl. láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Humira alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakciók

- Ha olyan allergiás reakciókat észlel, mint mellkasi szorítás, sípoló légzés, szédülés, duzzanat vagy viszketés, ne használja tovább a Humira-t, és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha fertőzésben szenved, ideértve a hosszantartó vagy a test egy részét érintő fertőzést (például lábszárfekély), beszéljen kezelőorvosával a Humira alkalmazása előtt. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- Humira-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha tüdőbetegsége van. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik:
 - tuberkulózis
 - vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések
 - súlyos fertőzés (szepszis)

Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Humira-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol nagyon gyakoriak a gombák okozta fertőzések (például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy a blasztomikózis).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha visszatérő fertőzései, vagy egyéb olyan betegségei vannak, amelyek fokozzák a fertőzés lehetőségét.
- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Humira-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Humira-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Tuberkulózis

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha aktív tuberkulózisa van, ne alkalmazza a Humira-t!
 - Humira-val kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Humira-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és megfelelő szűrővizsgálatokra (mint például mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A **Betegemlékeztető Kártyán** a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
 - A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott.
 - Ha a tuberkulózis tünetei (például hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, levertség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Hepatitisz B

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, netán aktív HBV-fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti.
 - Kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. A HBV-t hordozó embereknél a Humira ismét aktiválhatja a vírust.
 - Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Humira-kezelésben részesül. Kezelőorvosa a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációval járó betegségek

- Ha demielinizációval (az idegrostok velőshüveljét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy kaphat-e Humira-kezelést, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltások

- Humira alkalmazása során bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak.
 - Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával.
 - Ajánlott, a gyermekek – ha lehetséges-, a Humira-kezelés megkezdése előtt minden, az életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást kapjanak meg.
 - Ha a terhessége alatt Humira-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adag Humira-t követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Humira-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Humira-kezelést kap, a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha súlyos szívbetege volt, vagy jelenleg is van. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (például légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával. A kezelőorvos el fogja dönteni, hogy kaphat-e Humira-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdénék a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Kezelőorvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést. Ha nem múló láza van, vagy könnyen alakul ki véraláfutása vagy vérzik, vagy nagyon sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy a Humira-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik.
 - A hosszú ideje súlyos reumatoid artritiszben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki.
 - Amennyiben Humira-t kap, kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy nem gyakori és súlyos típusát észlelték Humira-val kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal is kezeltek.
 - Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a Humira-val egyidejűleg azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed.
 - Esetenként nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték Humira-val kezelt betegeken.
 - Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, TNF-antagonistával kezelt betegeken (nem limfóma természetű) rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-antagonistával végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben a Humira lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást a Humira alkalmazásának megkezdése előtt.

Egyéb gyógyszerek és a Humira

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Nem alkalmazhatja a Humira-t, a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekkel a súlyos fertőzések fokozott kockázata miatt:

- anakinra
- abatacept.

A Humira együtt alkalmazható:

- metotrexáttal
- egyéb, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció)
- szteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-eket).

Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Humira-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.
- A Humira csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a születési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt Humira-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, Humira-kezelésben nem részesült nőknél.
- Szoptatás alatt a Humira alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Humira-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Humira-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Humira csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Humira alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

A Humira poliszorbátot tartalmaz

A gyógyszer 0,4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 40 mg-os adagonként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni a Humira-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Humira javasolt adagját az alábbi táblázat mutatja, alkalmazási terület szerint:

Kezelőorvosa más hatáserősségű Humira-t is felírhat, ha gyermekének más dózusra van szüksége.

Reumatoid arthritisz, arthritisz pszoriatika, spondilitisz ankilopoetika, spondilitisz ankilopoetikára jellemző röntgeneltérést nem mutató gerincízületi gyulladás		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	40 mg kéthetente	Reumatoid arthritiszben a Humira alkalmazása során a metotrexát-kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Humira önállóan alkalmazható. Ha Önnek reumatoid arthritisze van és a Humira alkalmazása során nem kap metotrexát-kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás arthritisz		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
2 évesnél idősebb, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg kéthetente	Nincs
2 évesnél idősebb, 10 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg kéthetente	Nincs

Entezitisszel társult arthritisz		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
6 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	40 mg minden második héten	Nincs
6 évesnél idősebb, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Nincs

Pikkelysömör		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
4-17 éves kor közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 40 mg, majd egy héttel később 40 mg. Ezt követően, a szokásos adag 40 mg minden második héten.	Nincs
4-17 éves kor közötti, 15 kg-nál nagyobb, de 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	Első alkalommal 20 mg, majd egy héttel később 20 mg. Ezt követően, a szokásos adag 20 mg minden második héten.	Nincs

Hidradenitisz szuppuratíva		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon vagy napi két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). További két héttel később heti 40 mg-os vagy kéthetente 80 mg-os dózissal folytassa, kezelőorvosának előírása szerint.	Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.
12-17 év közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülők	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció ugyanazon a napon), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kéthetente alkalmazott 40 mg Humira-kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegség		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), amelyet két héttel később 40 mg követ. Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet 160 mg-os kezdő adagot (négy 40 mg-os injekció	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

	egyetlen napon, vagy 2-2 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet két héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.	
6-17 év közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek vagy serdülők	A kezdő adag 40 mg, melyet két héttel később 20 mg követ. Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet 80 mg-os kezdő adagot (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), melyet 2 héttel később 40 mg követ. Ezután a szokásos adag kéthetente 20 mg.	Kezelőorvosa heti 20 mg-ra emelheti az adagolás gyakoriságát.

Kolitisz ulceróza		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
6 éves kor feletti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció formájában egyetlen napon), melyet két héttel később 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.	A Humira alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 160 mg (négy 40 mg-os injekció egyetlen napon vagy két 40 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.	A Humira alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (két 40 mg-os injekció egyetlen napon), melyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	A Humira alkalmazásával egyidejűleg kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek alkalmazása folytatható. A Humira önmagában is alkalmazható.
2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 40 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 20 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Humira-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.
2 éves kor feletti, legalább 30 kg testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Humira-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Humira-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Humira injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a „7. A Humira beadása” című pontban található

Ha az előírtnál több Humira-t alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Humira-t, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Őrizze meg a külső csomagolást, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Humira-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Humira adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja a Humira alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja a Humira alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Humira injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Közölje azonnal kezelőorvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kézen vagy lábon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- megerőltetésekor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás

Közölje kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeletkor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsibbadás
- kettőslátás
- kar- vagy lábgyengeség
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyek nem gyógyul
- vérképzőszervi betegségekre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket a Humira alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- helyi reakció az injekció beadásának helyén, (beleértve fájdalmat, duzzadást, vörösséget vagy viszketést)
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is)
- fejfájás
- hasi fájdalom
- hányinger és hányás
- bőrkiütés
- mozgásszervi eredetű fájdalom

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is)
- belfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást)
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is)
- fülfertőzések
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is)
- a nemi szervek fertőzései
- húgyúti fertőzések
- gombás fertőzések
- ízületi fertőzések
- jóindulatú daganatok
- bőrrák
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is)
- kiszáradás

- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is)
- szorongás
- álmatlanság
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás
- migrén
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is)
- látászavar
- szemgyulladás
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata
- forgó jellegű szédülés
- gyors szívverés érzés
- magas vérnyomás
- kipirulás
- vérömleny (vérgyülem az ereken kívül)
- köhögés
- asztma
- légszomj
- tápcsatorna eredetű vérzés
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés)
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is)
- bőrviszketés
- viszkető bőrküítés
- véraláfutás
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma)
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése
- fokozott verejtékezés
- hajhullás
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása
- izomgörcsök
- véres vizelet
- veseproblémák
- mellkasi fájdalom
- vizenyő (duzzanat)
- láz
- a vérlemezkek számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát
- csökkent gyógyulási készség

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- opportunist fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképesség lecsökken)
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is)
- szemfertőzések
- baktériumok okozta fertőzések
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés)
- rák
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg
- melanóma
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkezik)
- vaszkulitisz (érgyulladás)
- remegés

- neuropátia (idegbántalom)
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak
- szívroham
- kiöblösödés valamely nagy ütőérben, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is)
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása)
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem)
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz
- nyelészavar
- az arc feldagadása
- epehólyaggyulladás, epekövesség
- zsírmáj
- éjszakai izzadás
- hegképződés
- az izomszövet kóros szétesése
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását)
- az alvás megszakadása
- merevedési zavar
- gyulladások

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti)
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció
- szklerózis multiplex
- ideggyógyászati betegségek (például a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja)
- szívleállás
- tüdőfibrózis (tüdőhegyesedés)
- bél átlukadása
- májgyulladás
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki)
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása)
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés)
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés)
- lupusz-szerű szindróma
- angioödéma (helyi bőrduzzanat)
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vörös-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatosplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű)
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában
- májelégtelenség

- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt)

A Humira alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél alakul ki)

- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vörösvértestszám
- a vérzsírszint emelkedése
- emelkedett májenzimszint

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- magas fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezkészám
- emelkedett húgysavszint a vérben
- kóros nátriumszint a vérben
- alacsony kalciumszint a vérben
- alacsony foszfátszint a vérben
- magas vércukorszint
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben
- autoantitestek megjelenése a vérben
- alacsony káliumszint a vérben.
-

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkészám

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Humira-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén/buboréksomagoláson/dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (például utazás alatt), úgy önmagában a Humira előretöltött injekciós toll legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy az injekciós tollat **14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először az injekciós tollat a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Humira?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab.
- Egyéb összetevők: mannit, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Humira külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 40 mg adalimumabot tartalmazó 0,4 ml steril oldat formájában kerül forgalomba.

A Humira előretöltött injekciós toll egyszer használatos, szürke- és szilvakék színű injekciós eszköz, amely Humira oldattal töltött üveg fecskendőt tartalmaz. Két védőkupakja közül a szürke színű „1” a szilvakék színű „2” jelzésű. Az injekciós toll mindkét oldalán elhelyezett ablakon keresztül ellenőrizhető a fecskendőben található Humira oldat mennyisége.

Csomagolási egységek: 1, 2, 4 vagy 6 előretöltött injekciós toll. Az 1 db injekciós tollat tartalmazó csomagban 2 db alkoholos törlőkendő található (1 pótkendő). A 2, 4 és 6 db injekciós tollat tartalmazó csomagban 1-1 db alkoholos törlőkendő található.

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Humira injekciós üvegben, előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

Gyártó

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf.: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie 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

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21220174

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

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

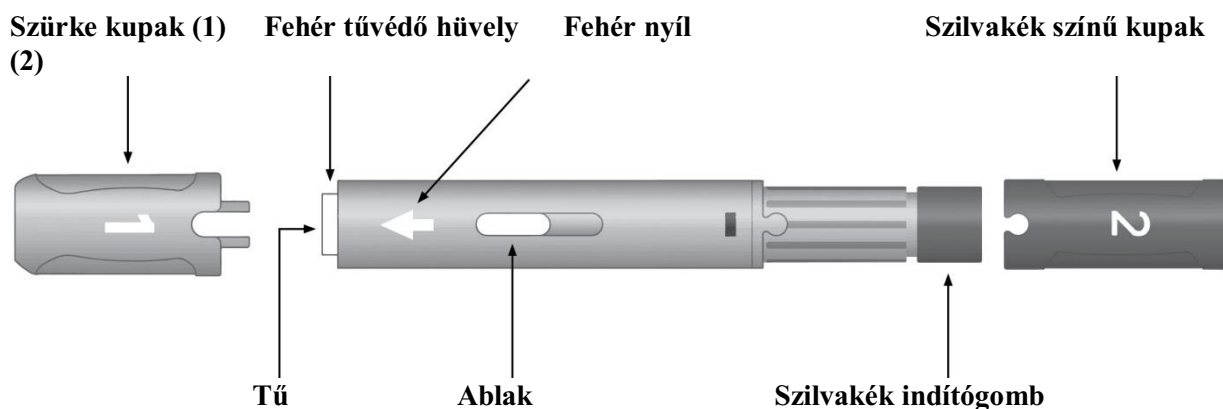
A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató meghallgatásának, <Braille írással>, <nagyméretű betűkkel> készült vagy <audio> változatának igénylése érdekében forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

7. A Humira beadása

- A következő útmutató azt magyarázza el, hogyan adja be magának a Humira szubkután injekciót előretöltött injekciós tollal. Kérjük, figyelmesen olvassa el az útmutatót, és kövesse lépésről-lépésre.
- Az öninjekciózás technikájára kezelőorvosa, a nővér, vagy gyógyszerésze tanítja meg Önt.
- Ne próbálkozzon az öninjekciózással, amíg nem biztos abban, hogyan kell elkészíteni és beadni az injekciót.
- Megfelelő gyakorlás után saját maga vagy más személy (például családtag, ismerős) is beadhatja az injekciót.
- Minden egyes előretöltött injekciós tollat csak egyszeri beadásra használja!

Humira előretöltött injekciós toll



Ne használja az előretöltött injekciós tollat és hívja kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha:

- a folyadék zavaros, elszíneződött vagy pelyhes csapadékot vagy lebegő részecskéket tartalmaz
- a lejárati idő (EXP) elmúlt
- a folyadék megfagyott vagy közvetlen napfénynek volt kitéve
- az előretöltött injekciós toll leesett vagy eltört

A kupakokat ne távolítsa el, csak közvetlenül az injekció beadása előtt. A Humira gyermekektől elzárva tartandó!

1. lépés

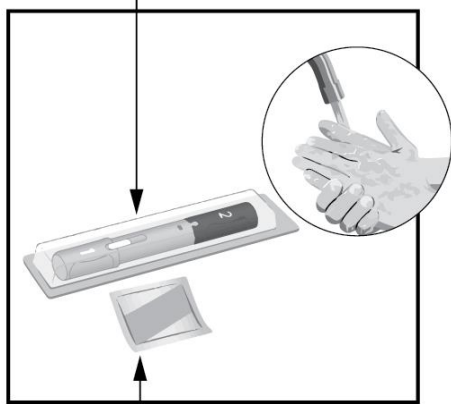
Vegye ki a Humira-t a hűtőszekrényből.

A beadás előtt **15-30 percig** hagyja a Humira-t szobahőmérsékleten.

- **Ne távolítsa el** a szürke vagy a szilvakék színű kupakot, amíg a Humira hőmérséklete eléri a szobahőmérsékletet.
- **Ne melegítse** a Humira-t semmilyen egyéb módon. Például **ne melegítse** mikrohullámú sütőben vagy forró vízben.

2. lépés

Injekciós toll



Törülőkendő

Ellenőrizze a lejárati dátumát (EXP). **Ne** használja az injekciós tollat, ha a lejárati idő (EXP) elmúlt.

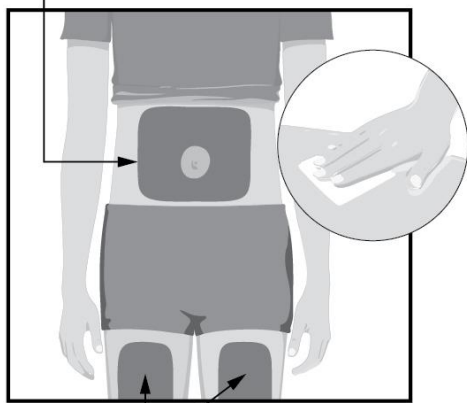
Helyezze a következőket egy tiszta, sima felületre:

- 1 egyszer használatos előretöltött injekciós tollat és
- 1 alkoholos törülőt

Mossa meg és szárítsa meg a kezét.

3. lépés

Beadási helyek



Beadási helyek

Válassza ki a beadási helyet:

- Combja elülső részén vagy
- Hasfalán, legalább 5 cm távolságra a köldökétől
- Az előző beadási helytől legalább 3 cm távolságra

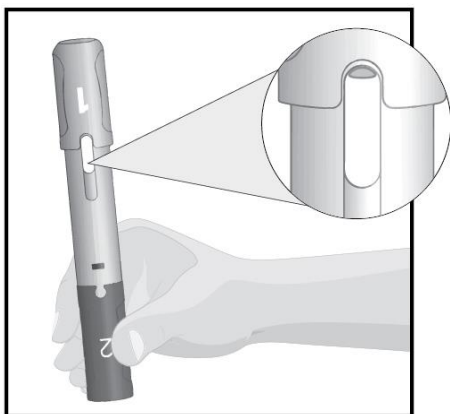
Körkörös mozdulattal törölje le az injekció beadásának helyét az alkoholos törlővel.

- **Ne** ruhán keresztül adja be az injekciót
- **Ne** adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr sebes, véralfutásos, bepírosodott, kemény, heges, a bőr megnyúlását jelző világos csíkok (striák) területén, illetve a pikkelysömörös területeken

4. lépés

Tartsa az injekciós tollat a szürke kupakkal (1) felfelé.

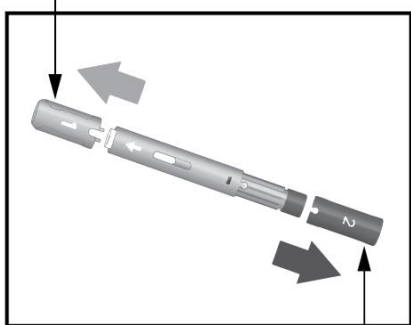
Ellenőrizze az ablakot.



- Normális, ha egy vagy több buborékot lát az ablakban
- Bizonyosodjon meg róla, hogy a folyadék tiszta és színtelen
- **Ne** használja az injekciós tollat, ha a folyadék zavaros vagy részecskéket tartalmaz
- **Ne** használja az injekciós tollat, ha az leesett vagy eltörött

5. lépés

1 Kupak



2 Kupak

Vegye le a szürke kupakot (1). Dobja ki a kupakot. Ne rakja vissza.

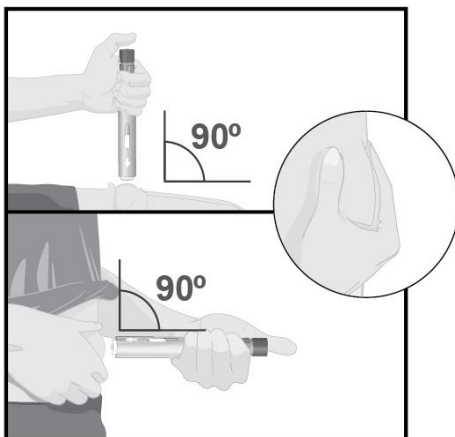
- Ellenőrizze, hogy a kis fekete tűvédőt eltávolította-e a kupakkal együtt
- Normális, ha lát néhány csepp folyadékot kijönni a túból

Vegye le a szilvakék színű kupakot (2). Dobja ki a kupakot. Ne rakja vissza.

Az injekciós toll most használatra kész.

Úgy fordítsa az injekciós tollat, hogy a fehér nyíl a beadás helyére mutasson.

6. lépés



A beadás helyén szorítsa össze a bőrt a másik kezével egy kiemelkedő redőbe, és tartsa mozdulatlanul a beadás végéig.

A fehér nyíl a beadás helyére mutasson (comb vagy hasfal).

Helyezze a fehér tűvédő hüvelyt merőlegesen (**90 fokban**) a beadás helyére.

Úgy tartsa az injekciós tollat, hogy lássa az ablakot.

Ne nyomja meg a szilvakék indítógombot, amíg nem áll készen a beadásra.

7. lépés

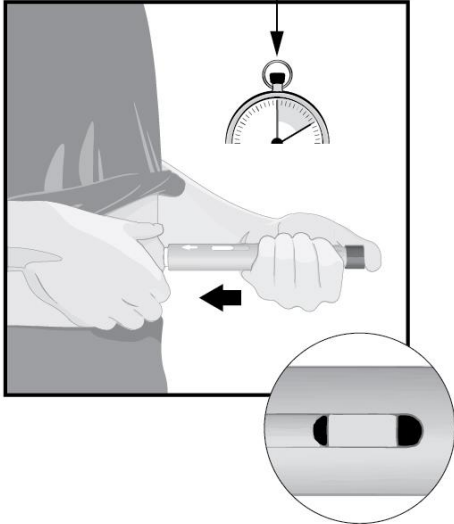
10 másodperc

Erősen nyomja rá az injekciós tollat a beadás helyére, a beadás megkezdése előtt.

Tartsa a bőrre nyomva az előretöltött tollat, nehogy az elmozduljon a bőrről a beadás alatt.

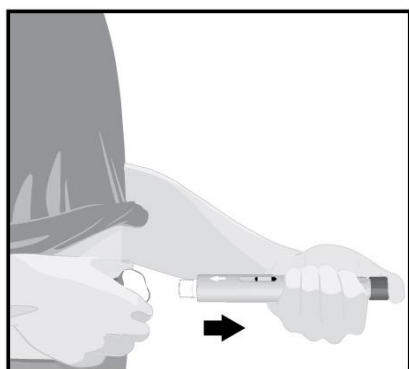
Nyomja le a szilvakék indítógombot és lassan számoljon **10 másodpercig**.

- Egy hangos kattanás jelzi a beadás kezdetét
- **Tartsa erősen rányomva** az injekciós tollat a beadás helyére, a beadás végéig.



Akkor fejeződik be a beadás, amikor a sárga jelzés már nem mozog.

8. lépés



Amikor a beadás befejeződött, lassan emelje el az injekciós tollat a bőrről. A fehér tűvédő hüvely befedi a tű hegyét.

- Kis mennyiségű folyadék megjelenése az injekció beadásának helyén normális.

Ha néhány cseppnél nagyobb mennyiségű folyadék van a beadás helyén, beszéljen kezelőorvosával, a nővérrel vagy a gyógyszerészével.

Az injekció beadása után helyezzen egy vattapamacsot vagy gézdarabot a beadás helyére.

- **Ne** dörzsölje
- Enyhe vérzés az injekció beadásának helyén normális

9. lépés

Az injekciós tollat dobja egy speciális gyűjtőedénybe a kezelőorvosa, a nővér vagy a gyógyszerésze útmutatásának megfelelően.

- **Ne** dobja a szelektív vagy a háztartási hulladékba az előretöltött injekciós tollat.
- Az injekciós tollat és a speciális gyűjtőedényt **mindig** a gyermekektől elzárva kell tartani!

A kupakokat, az alkoholos törlőt, a vattapamacsot vagy gézdarabot, a buboréksomagolást és a csomagolást ki lehet dobni a háztartási hulladékba.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben adalimumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosától egy **Betegemlékeztető Kártyát** is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Humira alkalmazása előtt és a Humira-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a **Betegemlékeztető Kártyát**.
- Kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Humira és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Humira alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Humira-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Humira-t tárolni?
6. További információk
7. A Humira beadása

1. Milyen típusú gyógyszer a Humira és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Humira hatóanyaga az adalimumab.

A Humira az alábbi betegségek kezelésére alkalmazható:

- Reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis)
- pikkelysömör (pszoriázis)
- Gennyes verejtékmirigy-gyulladás (hidradenitisz szuppuratíva)
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (Crohn-betegség)
- Nem fertőzőes eredetű, kifekélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza)
- Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A Humira hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrosis faktor (TNF α) nevű fehérje, mely az immun (védekező) rendszer működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz való kötődéssel a Humira csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Reumatoid arthritisz

A reumatoid arthritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Humira alkalmazható közepesen súlyos - súlyos felnőttkori reumatoid arthritisz kezelésére. Ön először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

A Humira-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid arthritisben előzetes metotrexát-kezelés nélkül is.

A Humira lelassítja a gyulladásos betegség okozta ízületi károsodást és segíti a szabadabb mozgást.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Humira-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

Pikkelysömör (pszoriázis)

A plakkos pszoriázis egy bőrbetegség, ami ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kerges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmököt is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet.

A Humira alkalmazható a közepesen súlyos - súlyos, idült felnőttkori pszoriázis kezelésére.

Hidradenitisz szuppuratíva

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy krónikus és gyakran fájdalmas, gyulladásos bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti gócok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, például a mellék alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

A Humira alkalmazható

- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő serdülők kezelésére 12-17 éves kor között.

A Humira csökkenti a betegség okozta csomók és tályogok számát és a fájdalmat, mely gyakran jár együtt a betegséggel. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladásos kórfolyamata.

A Humira alkalmazható

- közepesen súlyos – súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos – súlyos Crohn-betegségben szenvedő, 6-17 éves korú gyermekek és serdülők kezelésére.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Humira-t fog kapni.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A Humira alkalmazható

- közepesen súlyos-súlyos felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére és
- közepesen súlyos-súlyos kolitisz ulceróza kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A nem fertőzőes eredetű szemgyulladás egy gyulladásos betegség, mely a szem bizonyos részeit érinti.

A Humira alkalmazható

- felnőttkori, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szemfeneket érinti
- 2 évnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőes eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétéhez vezethet. A Humira ezt a gyulladást csökkenti. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Humira-t fog kapni.

2. Tudnivalók a Humira alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Humira-t

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön aktív tuberkulózisban vagy más súlyos fertőzésben szenved, (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Humira alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakciók

- Ha olyan allergiás reakciókat észlel, mint mellkasi szorítás, sípoló légzés, szédülés, duzzanat vagy viszketés, ne használja tovább a Humira-t, és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha fertőzésben szenved, ideértve a hosszantartó vagy a test egy részét érintő fertőzést (például lábszárfekély), beszéljen kezelőorvosával a Humira alkalmazása előtt. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- Humira-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha tüdőbetegsége van. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik:
 - tuberkulózis
 - vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések
 - súlyos fertőzés (szepszis)

Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Humira-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol nagyon gyakoriak a gombák okozta fertőzések (például a hisztoplazmózis, kokcidiodomikózis vagy a blasztomikózis).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha visszatérő fertőzései, vagy egyéb olyan betegségei vannak, amelyek fokozzák a fertőzés lehetőségét.
- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Humira-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Humira-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Tuberkulózis

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha aktív tuberkulózisa van, ne alkalmazza a Humira-t!
 - Humira-val kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Humira-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és megfelelő szűrővizsgálatokra (mint pl. mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A **Betegemlékeztető Kártyán** a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
 - A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott.
 - Ha a tuberkulózis tünetei (például hosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, levertség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Hepatitisz B

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, netán aktív HBV-fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti.
 - Kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. A HBV-t hordozó embereknél a Humira ismét aktiválhatja a vírust.
 - Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Humira-kezelésben részesül. Kezelőorvosa a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációval járó betegségek

- Ha szklerózis multiplexben, vagy egyéb, az idegrostok velőshüvelyének lebomlásával (demielinizációval) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy kaphat-e Humira-kezelést, vagy folytatható-e az Ön esetében.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltások

- Humira alkalmazása során bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak.
 - Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával.
- Ajánlott, a gyermekek– ha lehetséges-, a Humira kezelés megkezdése előtt minden, az életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást kapjanak meg.
- Ha a terhessége alatt Humira-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adag Humira-t követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Humira-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

Ha Önnek enyhe szívelégtelensége van és Humira-kezelést kap, a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha súlyos szívbetegsége volt, vagy jelenleg is van. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (például légszomj, vagy lábdagadás), azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy Ön kaphat-e Humira-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdénék a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Kezelőorvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést. Ha nem múló láza van, vagy könnyen alakul ki véraláfutása vagy vérzik, vagy nagyon sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy a Humira-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik.
 - A hosszú ideje súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknek az átlagnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszert érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki.
 - Amennyiben Humira-t kap, kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy nem gyakori és súlyos típusát észlelték Humira-val kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal is kezeltek.
 - Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a Humira-val egyidejűleg azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed.
 - Esetenként nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték Humira-val kezelt betegeken.
 - Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, TNF-antagonistával kezelt betegeken (nem limfóma természetű) rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-antagonistával végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben a Humira lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást a Humira alkalmazásának megkezdése előtt.

Egyéb gyógyszerek és a Humira

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Nem alkalmazhatja a Humira-t, a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekkel, mert fokozódik a súlyos fertőzések kockázata:

- anakinra
- abatacept.

A Humira együtt alkalmazható:

- metotrexáttal
- egyéb, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció)
- szteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-eket).

Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Humira-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.
- A Humira csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a szülési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt Humira-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, Humira-kezelésben nem részesült nőknél.
- Szoptatás alatt a Humira alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Humira-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Humira-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Humira csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Humira alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

A Humira poliszorbátot tartalmaz

A gyógyszer 0,8 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 80 mg-os adagonként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni a Humira-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Humira javasolt adagját az alábbi táblázat mutatja, alkalmazási terület szerint. Orvosa a Humira egyéb hatáserősségét is felírhatja Önnek, ha más dózusra van szüksége.

Reumatoid arthritisz		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	40 mg kéthetente	Reumatoid arthritiszben a Humira alkalmazása során a metotrexát-kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Humira önállóan alkalmazható. Ha Önnek reumatoid arthritisze van és a Humira alkalmazása során nem kap metotrexát-kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Pikkelysömör		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Hidradenitisz szuppuratíva		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon vagy napi egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (egy 80 mg-os injekció). További két héttel később heti 40 mg-os vagy kéthetente 80 mg-os dózissal folytassa, kezelőorvosának előírása szerint.	Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

12-17 év közötti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű serdülők	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.
--	---	--

Crohn-betegség		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció), amelyet két héttel később 40 mg követ. Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet 160 mg-os kezdő adagot (két 40 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet két héttel később 80 mg követ (egy 80 mg-os injekció). Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
6-17 éves kor közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek vagy serdülők	A kezdő adag 40 mg, melyet két héttel később 20 mg követ. Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet 80 mg-os kezdő adagot (egy 80 mg-os injekció), melyet 2 héttel később 40 mg követ. Ezután a szokásos adag kéthetente 20 mg.	Kezelőorvosa heti 20 mg-ra emelheti az adagolását gyakoriságát.

Kolitisz ulceróza		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (egy 80 mg-os injekció). Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
6 éves kor feletti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció formájában), melyet két héttel később 40 mg	A Humira alkalmazását a szokásos adagban kell

	(egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.	folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon vagy egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két hét múlva 80 mg (egy 80 mg-os injekció). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.	A Humira alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció), melyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	A Humira alkalmazásával egyidejűleg kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek alkalmazása folytatható. A Humira önmagában is alkalmazható.
2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 40 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 20 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Humira-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.
2 éves kor feletti, 30 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Humira-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Humira-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Humira injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a „7. A Humira beadása” című pontban található

Ha az előírtnál több Humira-t alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Humira-t, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Őrizze meg a külső csomagolást, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Humira-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Humira adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja a Humira alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja a Humira alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Humira injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Közölje azonnal kezelőorvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kézen vagy lábon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás

Közölje kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsibbadás
- kettőslátás
- kar- vagy lábgyengeség
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik nem gyógyul
- vérképzőszervi betegségekre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket a Humira alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- helyi reakció az injekció beadásának helyén, (beleértve fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés)
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is)
- fejfájás
- hasi fájdalom
- hányinger és hányás
- bőrkiütés
- mozgásszervi eredetű fájdalom

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is)
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is)
- fülfertőzések
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is)
- a nemi szervek fertőzései
- húgyúti fertőzések
- gombás fertőzések
- ízületi fertőzések
- jóindulatú daganatok
- bőrrák
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is)
- kiszáradás
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is)
- szorongás
- álmatlanság
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás
- migrén
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is)
- látászavar
- szemgyulladás
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata
- forgó jellegű szédülés
- gyors szívverés érzés
- magas vérnyomás
- kipirulás
- vérömleny (vérgyülem az ereken kívül)
- köhögés
- asztma
- légszomj
- tápcsatorna eredetű vérzés
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés)
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz szájat is)
- bőrviszketés
- viszkető bőrkiütés
- véraláfutás
- bőrgyulladás (mint például az ekcéma)
- a kéz- és lábujjkörmök töredezése
- fokozott verejtékezés
- hajhullás
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása
- izomgörcsök
- véres vizelet
- veseproblémák
- mellkasi fájdalom
- vizenyő (duzzanat)
- láz
- a vérlemezkek számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát
- csökkent gyógyulási készség

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- opportunista fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképesség lecsökken)
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is)
- szemfertőzések
- baktériumok okozta fertőzések
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés)
- rák
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg
- melanóma
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkeznek)
- vaszkulitisz (érgyulladás)
- remegés
- neuropátia (idegbántalom)
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak
- szívroham
- kiöblösödés valamely nagy ütőérben, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is)
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása)
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem)
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz
- nyelészavar
- az arc feldagadása
- epehólyaggyulladás, epekövesség
- zsírmáj
- éjszakai izzadás
- hegeképződés
- az izomszövet kóros szétesése
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőrt, a szív, a tüdőt, az ízületeket és más szervrendszerek gyulladását)
- az alvás megszakadása
- merevedési zavar
- gyulladások

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti)
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció
- szklerózis multiplex
- ideggyógyászati betegségek (például a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzékszavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja)
- szívleállás
- tüdőfibrózis (tüdőhegyesedés)
- bél átllyukadása
- májgyulladás
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki)
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása)

- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrküítés)
- arduzzanat, amit allergiás reakció kísér
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrküítés)
- lupusz-szerű szindróma
- angioödéma (helyi arduzzanat)
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilas bőrküítés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatosplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű)
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában
- májelégtelenség
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrküítés formájában jelentkezik) súlyosbodása
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt)

A Humira alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél alakul ki)

- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vörösvértestszám
- a vérzsírszint emelkedése
- emelkedett májenzimszint

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- magas fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezkesszám
- emelkedett húgysavszint a vérben
- kóros nátriumszint a vérben
- alacsony kalciumszint a vérben
- alacsony foszfátszint a vérben
- magas vércukorszint
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben
- autoantitestek megjelenése a vérben
- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós-vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkesszám

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg)

- májelégtelenség

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Humira-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén/buboréksomagoláson/dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő az eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (például utazás alatt), úgy önmagában a Humira előretöltött fecskendő legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy a fecskendőt **14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először a fecskendőt a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Humira?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab.
- Egyéb összetevők: mannit, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Humira előretöltött fecskendő külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben 80 mg adalimumabot tartalmazó 0,8 ml steril oldat formájában kerül forgalomba.

A Humira előretöltött fecskendő egy adalimumab oldatot tartalmazó üveg fecskendő.

A Humira előretöltött fecskendő 1 db előretöltött fecskendőt és 1 db alkoholos törülközőt tartalmazó csomagban kerül forgalomba.

A Humira injekciós üvegben, előretöltött fecskendőben és/vagy előretöltött injekciós tollban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

Gyártó

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

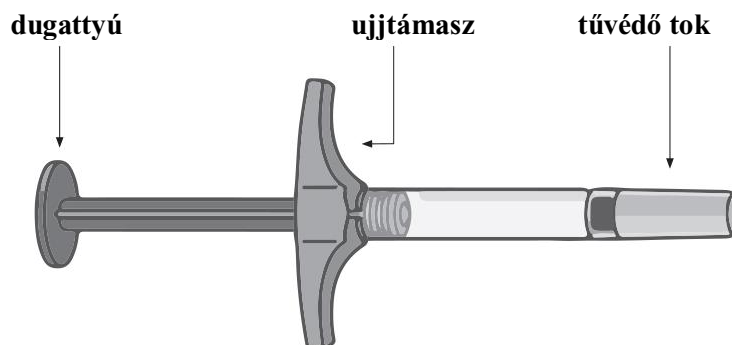
A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

A betegtájékoztató meghallgatásának, <Braille írással>, <nagyméretű betűkkel> készült vagy <audio> változatának igénylése érdekében forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

7. A Humira beadása

- A következő útmutató azt magyarázza el, hogyan adja be magának a bőre alá a Humira injekciót előretöltött fecskendővel. Kérjük, figyelmesen olvassa el az útmutatót, és kövesse lépésről-lépésre.
- Az öninjekciózás technikájára kezelőorvosa, a nővér, vagy gyógyszerésze tanítja meg Önt.
- Ne próbálkozzon az öninjekciózással, amíg nem biztos abban, hogyan kell elkészíteni és beadni az injekciót.
- Megfelelő gyakorlás után saját maga vagy más személy (például családtag, ismerős) is beadhatja az injekciót.
- Minden egyes előretöltött fecskendőt csak egyszeri beadásra használja!

Humira előretöltött fecskendő



Ne használja az előretöltött fecskendőt és hívja kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha:

- a folyadék zavaros, elszíneződött vagy pelyhes csapadékot vagy lebegő részecskéket tartalmaz
- a lejárati idő (EXP) elmúlt
- a folyadék megfagyott vagy közvetlen napfénynek volt kitéve
- az előretöltött fecskendő leesett vagy eltört

A tűvédő tokot ne távolítsa el, csak közvetlenül az injekció beadása előtt. A Humira gyermekektől elzárva tartandó!

1. lépés

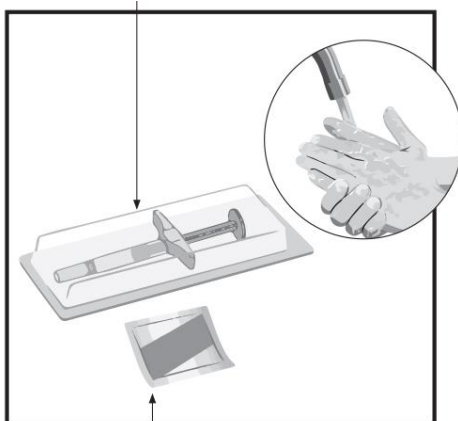
Vegye ki a Humira-t a hűtőszekrényből.

A beadás előtt **15-30 percig** hagyja a Humira-t szobahőmérsékleten.

- **Ne távolítsa el** a tűvédő tokot, amíg a Humira hőmérséklete eléri a szobahőmérsékletet.
- **Ne melegítse** a Humira-t semmilyen egyéb módon. Például **ne melegítse** mikrohullámú sütőben vagy forró vízben.

2. lépés

Előretöltött fecskendő



Törölőkendő

Ellenőrizze a lejárati dátumát (EXP). **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a lejárati idő (EXP) elmúlt.

Helyezze a következőket egy tiszta, sima felületre:

- 1 egyszer használatos előretöltött fecskendőt és
- 1 alkoholos törölőt

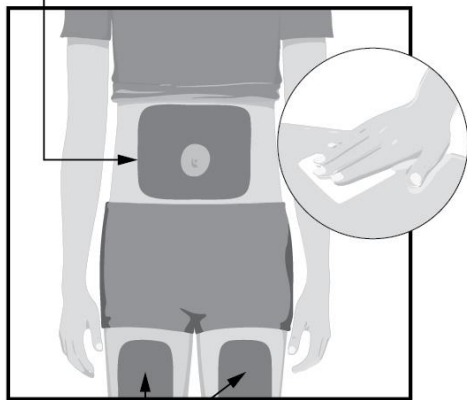
Mossa meg és szárítsa meg a kezét.

3. lépés

Beadási helyek

Válassza ki a beadási helyet:

- Combja elülső részén vagy
- Hasfalán, legalább 5 cm távolságra a köldökétől
- Az előző beadási helytől legalább 3 cm távolságra

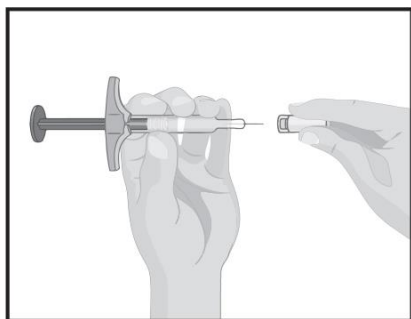


Beadási helyek

Körkörös mozdulattal törölje le az injekció beadásának helyét az alkoholos törlővel.

- **Ne** ruhán keresztül adja be az injekciót
- **Ne** adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr sebes, véraláfutásos, bepirosodott, kemény, heges, a bőr meggyulladását jelző világos csíkok (striák) területén, illetve a pikkelysömörös területeken

4. lépés



Tartsa az előretöltött fecskendőt az egyik kezében.

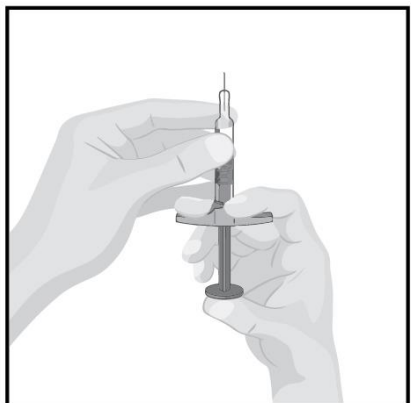
Ellenőrizze a folyadékot az előretöltött fecskendőben.

- Bizonyosodjon meg róla, hogy a folyadék tiszta és színtelen
- **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha a folyadék zavaros vagy részecskéket tartalmaz
- **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha az leesett vagy eltörött

Óvatosan húzza le a tűvédő tokot a másik kezével. Dobja ki a tokot. **Ne** rakja vissza.

- **Ne** érintse meg a kezével a tűt, illetve ne hagyja, hogy a tű bármihez hozzáérjen.

5. lépés



Tartsa az előretöltött fecskendőt a tűvel felfelé.

- Tartsa egyik kezében, szemmagasságban az előretöltött fecskendőt, hogy lássa a levegőt az előretöltött fecskendőben.

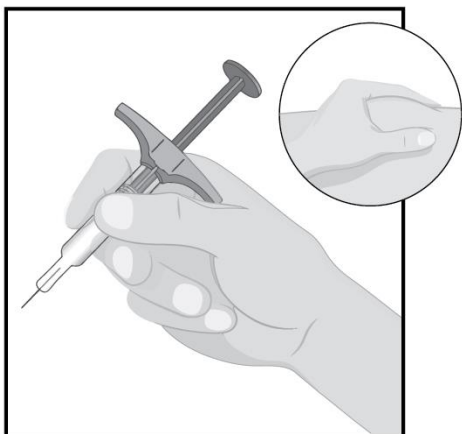
Lassan nyomja be a dugattyút, hogy a levegőt kijöjjön a tűből.

- Normális, ha lát néhány csepp folyadékot kijönni a tűből

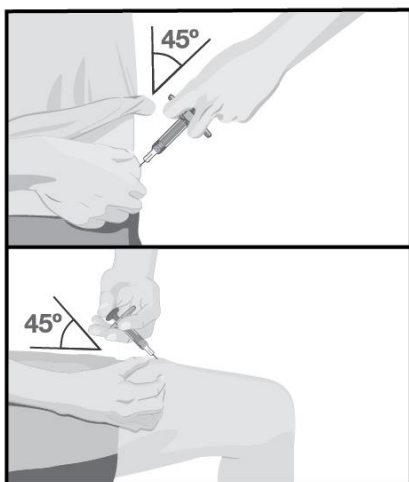
6. lépés

Tartsa egy kézzel az előretöltött fecskendőt a közepénél, a hüvelyk- és mutatóujja között, mintha egy ceruzát fogna.

A beadás helyén szorítsa össze a bőrt egy kiemelkedő redőbe, és tartsa mozdulatlanul.



7. lépés

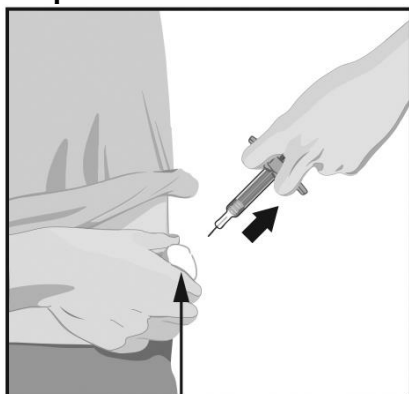


Szúrja be a tűt a bőrébe körülbelül 45 fokos szögben, egy gyors, rövid mozdulattal.

- Miután beszúrta a tűt, engedje el a bőrt, amit összeszorított.

Lassan nyomja be a dugattyút, egészen addig, amíg a folyadékot befecskendezte és az előretöltött fecskendő kiürült.

8. lépés



Vattapamacs

Amikor a beadás befejeződött, lassan húzza ki a bőrből a tűt, az előretöltött fecskendőt ugyanolyan szögben tartva.

Az injekció beadása után helyezzen egy vattapamacsot vagy gézdarabot a beadás helyére.

- Ne dörzsölje
- Enyhe vérzés az injekció beadásának helyén normális

9. lépés

Az előretöltött fecskendőt dobja egy speciális gyűjtőedénybe a kezelőorvosa, a nővér vagy a gyógyszerésze útmutatásának megfelelően. **Soha** ne rakja vissza a tokot a tűre.

- **Ne** dobja a szelektív vagy a háztartási hulladékba az előretöltött fecskendőt.
- Az előretöltött fecskendőt és a speciális gyűjtőedényt **mindig** a gyermekektől elzárva kell tartani!

A tűvédő tokot, az alkoholos törlőt, a vattapamacsot vagy gézdarabot, a buboréksomagolást és a csomagolást ki lehet dobni a háztartási hulladékba.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban adalimumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosától egy **Betegemlékeztető Kártyát** is fog kapni fontos biztonsági információkkal, amit a Humira alkalmazása előtt és a Humira-val történő kezelés során is figyelembe kell venni. Tartsa magánál ezt a **Betegemlékeztető Kártyát**.
- Kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Humira és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Humira alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Humira-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Humira-t tárolni?
6. További információk
7. A Humira beadása

1. Milyen típusú gyógyszer a Humira és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Humira hatóanyaga az adalimumab.

A Humira az alábbi betegségek kezelésére alkalmazható:

- Reumás ízületi gyulladás (reumatoid artritisz)
- pikkelysömör (pszoriázis)
- Gennyes verejtékmirigy-gyulladás (hidradenitisz szuppuratíva)
- A bélfal minden rétegére kiterjedő, nem fertőzőes eredetű gyulladás (Crohn-betegség)
- Nem fertőzőes eredetű, kifeléyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza)
- Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A Humira hatóanyaga, az adalimumab egy emberi monoklonális antitest (ellenanyag). A monoklonális antitestek fehérjék, amelyek speciális célponthoz kötődnek.

Az adalimumab célpontja a tumor nekrosis faktor (TNF α) nevű fehérje, mely az immun (védekező) rendszer működésében vesz részt, és a fent felsorolt gyulladásos betegségekben megnövekedett mennyiségben van jelen. A TNF α -hoz való kötődéssel a Humira csökkenti ezen betegségek gyulladásos folyamatait.

Reumatoid artritisz

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége.

A Humira alkalmazható közepesen súlyos - súlyos felnőttkori reumatoid arthritisz kezelésére. Ön először egyéb betegséget módosító gyógyszereket (például metotrexátot) kaphat. Ha Ön nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

A Humira-t használni lehet súlyos, aktív és súlyosbodó reumatoid artritiszben előzetes metotrexát-kezelés nélkül is.

A Humira lelassítja a gyulladásos betegség okozta ízületi károsodást és segíti a szabadabb mozgást.

Az Ön kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Humira-t metotrexáttal együtt, vagy önmagában alkalmazza.

Pikkelysömör (pszoriázis)

A plakkos pszoriázis egy bőrbetegség, ami ezüstös pikkelyekkel borított piros, hámló, kerges foltokat okoz a bőrön. A plakkos pszoriázis a körmököt is érintheti, a köröm töredezését, megvastagodását, a körömágytól való elválását okozva, ami fájdalmas lehet.

A Humira alkalmazható a közepesen súlyos - súlyos, idült felnőttkori pszoriázis kezelésére.

Hidradenitisz szuppuratíva

A hidradenitisz szuppuratíva (más néven inverz akne) egy krónikus és gyakran fájdalmas, gyulladásos bőrbetegség. A tünetek közé tartozhatnak a bőr alatti gócok (csomók) és tályogok (kelések), melyekből genny szivároghat. Ez leggyakrabban a bőr bizonyos területein jelenik meg, például a mellék alatt, hónaljban, a combok belső felszínén, lágyékon és fenéken. Hegesedés is előfordulhat az érintett területeken.

A Humira alkalmazható

- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő felnőttek és
- közepesen súlyos – súlyos hidradenitisz szuppuratívában szenvedő, 12-17 éves korú serdülők kezelésére.

A Humira csökkenti a betegség okozta csomók és tályogok számát és a fájdalmat, mely gyakran jár együtt a betegséggel. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál megfelelő módon ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség az emésztőcsatorna gyulladásos kórfolyamata.

A Humira alkalmazható

- Crohn-betegségben szenvedő felnőttek és
- Crohn-betegségben szenvedő, 6-17 éves korú gyermekek és serdülők kezelésére.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Humira-t fog kapni.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a vastagbél gyulladásos betegsége.

A Humira alkalmazható

- közepesen súlyos-súlyos felnőttkori kolitisz ulceróza kezelésére és
- közepesen súlyos-súlyos kolitisz ulceróza kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél.

Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha nem reagál kellőképpen ezekre a gyógyszerekre, akkor Humira-t fog kapni.

Nem fertőzőeses eredetű szemgyulladás (uveitisz)

A nem fertőzőeses eredetű szemgyulladás egy gyulladásos betegség, mely a szem bizonyos részeit érinti.

A Humira alkalmazható

- felnőttkori, nem fertőzőeses eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem hátsó részét (szemfeneket) érinti
- 2 évnél idősebb gyermekeknél a krónikus, nem fertőzőeses eredetű szemgyulladás kezelésére, amikor a gyulladás a szem elülső részét érinti.

A gyulladás látáscsökkenéshez és/vagy a szemben úszkáló homályok (fekete pontok vagy vékony csíkok, melyek a látótéren mozognak) jelenlétehez vezethet. A Humira ezt a gyulladást csökkenti. Ön először egyéb gyógyszereket kaphat. Ha ezekre a gyógyszerekre nem reagál megfelelően, akkor Humira-t fog kapni.

2. Tudnivalók a Humira alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Humira-t:

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) az adalimumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön aktív tuberkulózisban vagy más súlyos fertőzésben szenved, (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”). Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint például láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák.
- Ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos szívelégtelenségben szenved. Kezelőorvosával feltétlenül közölje, ha Önnek volt, vagy van súlyos szívproblémája (lásd „Figyelmeztetések és óvintézkedések”).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Humira alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Allergiás reakciók

- Ha olyan allergiás reakciókat észlel, mint mellkasi szorítás, sípoló légzés, szédülés, duzzanat vagy viszketés, ne használja tovább a Humira-t, és azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ritka esetekben ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek.

Fertőzések

- Ha fertőzésben szenved, ideértve a hosszantartó vagy a test egy részét érintő fertőzést (például lábszárfekély), beszéljen kezelőorvosával a Humira alkalmazása előtt. Ha kétségei vannak, forduljon kezelőorvosához.
- Humira-kezelés során könnyebben kaphat fertőzéseket. Ennek veszélye nagyobb lehet, ha tüdőbetegsége van. Ezek a fertőzések súlyosak lehetnek és közéjük tartozik:
 - tuberkulózis
 - vírusok, gombák, élősködők vagy baktériumok okozta fertőzések
 - súlyos fertőzés a vérben (szepszis)

Ritkán ezek a fertőzések életveszélyesek lehetnek. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen fertőzésre utaló tünete van, mint láz, sebek, fáradtságérzés, fogászati problémák. Kezelőorvosa a Humira-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan területen él vagy olyan területre utazik, ahol nagyon gyakoriak a gombák okozta fertőzések (például a hisztoplazmózis, kokcidioidomikózis vagy a blasztomikózis).
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha visszatérő fertőzései, vagy egyéb olyan betegségei vannak, amelyek fokozzák a fertőzés lehetőségét.
- Ha Ön 65 évnél idősebb, a Humira-kezelés ideje alatt fogékonyabb lehet a fertőzésekre. A Humira-kezelés ideje alatt Önnek és kezelőorvosának különös figyelmet kell fordítania a fertőzések tüneteire. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha fertőzésre utaló tünetei vannak, mint például láz, sebek, fáradtságérzés vagy fogászati problémák.

Tuberkulózis

- Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármikor tuberkulózisban szenvedett vagy közeli kapcsolatban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt. Ha aktív tuberkulózisa van, ne alkalmazza a Humira-t!
 - Humira-val kezelt betegeken tuberkulózis kialakulását észlelték, így a Humira-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa megvizsgálja a tuberkulózisra utaló jeleket és tüneteket. Részletes orvosi kórelőzmény felvételére és megfelelő szűrővizsgálatokra (mint például mellkasröntgen vizsgálatra és tuberkulin teszt végzésére) kerül sor. A **Betegemlékeztető Kártyán** a vizsgálatok elvégzésének tényét és eredményét vezetni kell.
 - A tuberkulózis kialakulhat a kezelés során annak ellenére, hogy Ön tuberkulózis elleni megelőző terápiát kapott.
 - Ha a tuberkulózis tünetei (példáulhosszan tartó köhögés, testsúlycsökkenés, levertség, hőemelkedés), vagy más fertőzésre utaló tünetek jelentkeznek a kezelés alatt vagy a kezelést követően, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Hepatitisz B

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön hepatitisz B vírus (HBV) -hordozó, netán aktív HBV-fertőzésben szenved, vagy feltételezi, hogy hepatitisz B fertőzés veszélye fenyegetheti.
 - Kezelőorvosának HBV-vizsgálatot kell végeznie Önnél. A HBV-t hordozó embereknél a Humira ismét aktiválhatja a vírust.
 - Egyes ritka esetekben – különösen ha más, az immunrendszer működését gátló szereket is szed – a HBV ismételt aktiválódása életveszélyes lehet.

Sebészeti vagy fogászati beavatkozás

- Ha sebészeti vagy fogászati beavatkozás előtt áll, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy Humira-kezelésben részesül. Kezelőorvosa a kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

Demielinizációval járó betegségek

- Ha gyermeke demielinizációval (az idegrostok velőshüvelyét érintő betegség, mint például szklerózis multiplex) járó betegségben szenved, vagy ilyen típusú betegség alakul ki Önnél, kezelőorvosa dönti el, hogy kaphat-e Humira-kezelést, vagy folytatható-e az Ön esetében. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a megváltozott látás, kar- vagy lábgyengeség, illetve zsibbadás vagy bizsergés a test bármelyik részén.

Védőoltások

- Humira alkalmazása során bizonyos védőoltások fertőzést okozhatnak, és ezért nem adhatóak.
 - Védőoltás adását megelőzően beszéljen kezelőorvosával.
 - Ajánlott, a gyermekek - ha lehetséges, a Humira kezelés megkezdése előtt minden, az életkoruknak megfelelően ütemezett védőoltást kapjanak meg.
 - Ha a terhessége alatt Humira-t kapott, a kisbabája a terhesség alatt kapott utolsó adag Humira-t követően legfeljebb 5 hónapig nagyobb eséllyel kaphat el valamilyen fertőzést. Fontos, hogy elmondja kisbabája kezelőorvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Humira-t kapott, így ők el tudják dönteni, hogy kisbabájának mikor kell valamilyen védőoltást kapnia.

Szívelégtelenség

- Ha gyermekének enyhe szívelégtelensége van és Humira-kezelést kap, a szívelégtelenség állapotát orvosának szorosan követnie kell. Fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha gyermekének súlyos szívbetege volt, vagy jelenleg is van. Ha új tünetek kialakulását vagy a szívelégtelenség tüneteinek rosszabbodását észleli (például légszomj, vagy lábdagadás), azonnal közölje orvosával. A kezelőorvos el fogja dönteni, hogy az Ön gyermeke kaphat-e Humira-t.

Láz, véraláfutás, vérzés vagy sápadtság

- Egyes betegek esetében a szervezet nem termel elég olyan vérsejtet, melyek leküzdének a fertőzést, vagy segítenének megállítani a vérzést. Kezelőorvosa eldönti, hogy folytassák-e a kezelést. Ha nem múló láza van, vagy könnyen alakul ki véraláfutása vagy vérzik, vagy nagyon sápadtnak látszik, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Daganatos betegség

- Nagyon ritkán előfordul, hogy a Humira-t vagy más TNF-antagonista gyógyszert szedő betegeknél bizonyos daganatfajta jelentkezik.
 - A hosszú ideje súlyos reumatoid arthritisben szenvedő betegeknek az átlagosnál nagyobb a kockázatuk, hogy limfóma (a nyirokrendszeret érintő daganat) vagy leukémia (a csontvelőt, vérképzést érintő daganat) alakul ki.
 - Amennyiben Humira-t kap, kockázata fokozódhat. Ritkán a nyirokdaganat (limfóma) egy nem gyakori és súlyos típusát észlelték Humira-val kezelt betegeknél. E betegek közül egyeseket egyidejűleg azatioprinnel, illetve 6-merkaptopurinnal is kezeltek.
 - Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a Humira-val egyidejűleg azatioprint vagy 6-merkaptopurint szed.
 - Esetenként nem melanomás bőrrák kialakulását észlelték Humira-val kezelt betegeken.
 - Ha új bőrelváltozások jelennek meg a kezelés alatt, vagy a meglévők külleme megváltozik, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Voltak esetek, amikor egy adott tüdőbetegségben (amelyet idült obstruktív tüdőbetegségnek (COPD-nek) neveznek) szenvedő, TNF-antagonistával kezelt betegeken (nem limfóma természetű) rákos daganatok kialakulását észlelték. Ha Ön COPD-ben szenved vagy erős dohányos, kérje kezelőorvosa tanácsát, hogy vajon a TNF-antagonistával végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára.

Autoimmun betegség

- Ritka esetekben a Humira lupusz-szerű szindrómát okozhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha olyan tüneteket észlel, mint a tartós, tisztázatlan eredetű bőrkiütés, láz, ízületi fájdalom vagy fáradtság.

Gyermekek és serdülők

- Védőoltások: ha lehetséges, a gyermeknek meg kell kapnia az összes esedékes védőoltást a Humira alkalmazásának megkezdése előtt.

Egyéb gyógyszerek és a Humira

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Nem alkalmazhatja a Humira-t, a következő hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekkel, mert fokozódik a súlyos fertőzések kockázata:

- anakinra
- abatacept.

A Humira együtt alkalmazható:

- metotrexáttal
- egyéb, a betegséget befolyásoló reumaellenes szerrel (szulfaszalazin, hidroxiklorokin, leflunomid és arany injekció)
- szteroidokkal vagy fájdalomcsillapító készítményekkel, beleértve a nem-szteroid gyulladásgátlókat (NSAID-ket).

Ha kérdése van, kérdezze meg kezelőorvosát.

Terhesség és szoptatás

- A terhesség megelőzése érdekében meg kell fontolnia a megfelelő fogamzásgátlás alkalmazását és az alkalmazás folytatását a Humira-val történt utolsó kezelést követően legalább 5 hónapig.
- Amennyiben terhes, úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy gyermeket tervez, kérje kezelőorvosa tanácsát ennek a gyógyszernek az alkalmazásáról.
- A Humira csak akkor alkalmazható terhesség alatt, ha egyértelműen szükséges.
- Egy terhes nővel végzett klinikai vizsgálat alapján nem volt magasabb a szülési rendellenességek kockázata azoknál a nőknél, akik a terhességük alatt Humira-kezelésben részesültek, mint az azonos betegségben szenvedő, Humira-kezelésben nem részesült nőknél.
- Szoptatás alatt a Humira alkalmazható.
- Ha a terhessége alatt Humira-t kapott, a kisbabája nagyobb eséllyel kap el valamilyen fertőzést.
- Fontos, hogy elmondja kisbabája orvosának vagy az őt kezelő egészségügyi személyzetnek, hogy a terhessége alatt Humira-t kapott, mielőtt a kisbaba bármilyen védőoltást kapna. A védőoltásokról további információt talál a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” részben.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Humira csak csekély mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Humira alkalmazását követően előfordulhat olyan érzés, mintha forogna a szoba vagy a tér, továbbá látászavar is előfordulhat.

A Humira poliszorbátot tartalmaz

A gyógyszer 0,8 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 80 mg-os adagonként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermekének bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni a Humira-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Humira javasolt adagját az alábbi táblázat mutatja, alkalmazási terület szerint. Orvosa a Humira egyéb hatáserősségét is felírhatja Önnek, ha más dózusra van szüksége.

Reumatoid arthritisz		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	40 mg kéthetente	Reumatoid arthritiszben a Humira alkalmazása során a metotrexát-kezelést folytatni kell. Amennyiben az Ön kezelőorvosa a metotrexát adását szükségtelennek tartja, abban az esetben a Humira önállóan alkalmazható. Ha Önnek reumatoid arthritisze van és a Humira alkalmazása során nem kap metotrexát-kezelést, abban az esetben kezelőorvosa hetente 40 mg vagy kéthetente 80 mg adalimumab adása mellett dönthet.

Pikkelysömör		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció), amelyet minden második héten adott 40 mg követ, a kezdő adag utáni első héttől kezdve.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.

Hidradenitisz szuppuratíva		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon vagy napi egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (egy 80 mg-os injekció). További két héttel később heti 40 mg-os vagy kéthetente 80 mg-os dózissal folytassa, kezelőorvosának előírása szerint.	Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.
12-17 év közötti, legalább 30 kg-os serdülők	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció), amelyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	Ha Ön nem megfelelően reagál a kéthetente 40 mg Humira-kezelésre, a kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot. Javasolt, hogy naponta használjon fertőtlenítő lemosót az érintett területeken.

Crohn-betegség		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
6-17 év közötti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek, serdülők és felnőttek	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció), amelyet két héttel később 40 mg követ. Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet 160 mg-os kezdő adagot (két 80 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet két héttel később 80 mg követ (egy 80 mg-os injekció). Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
6-17 év közötti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek vagy serdülők	A kezdő adag 40 mg, melyet két héttel később 20 mg követ. Ha gyorsabb hatásra van szükség, a kezelőorvos rendelhet 80 mg-os kezdő adagot (egy 80 mg-os injekció), melyet 2 héttel később 40 mg követ. Ezután a szokásos adag kéthetente 20 mg.	Kezelőorvosa heti 20 mg-ra emelheti az adagolás gyakoriságát.

Kolitisz ulceróza		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon, vagy napi egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), melyet 2 héttel később 80 mg követ (egy 80 mg-os injekció). Ezután a szokásos adag kéthetente 40 mg.	Kezelőorvosa heti 40 mg-ra vagy kéthetente 80 mg-ra emelheti az adagot.
6 éves kor feletti, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció), amelyet két héttel később 40 mg (egy 40 mg-os injekció formájában) követ. Ezt követően a szokásos adag 40 mg kéthetente.	A Humira alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.
6 éves kor feletti, 40 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők	A kezdő adag 160 mg (két 80 mg-os injekció egyetlen napon vagy napi egy 80 mg-os injekció két egymást követő napon), majd két héttel később 80 mg (egy 80 mg-os injekció). Ezt követően a szokásos adag 80 mg kéthetente.	A Humira alkalmazását a szokásos adagban kell folytatnia, a 18 éves kor betöltése után is.

Nem fertőzőes eredetű szemgyulladás (uveitisz)		
Kor vagy testtömeg	Milyen adagot és milyen gyakran kell alkalmazni?	Megjegyzések
Felnőttek	A kezdő adag 80 mg (egy 80 mg-os injekció), melyet egy héttel később minden második héten adott 40 mg követ.	A Humira alkalmazásával egyidejűleg kortikoszteroidok vagy egyéb, az immunrendszer működését befolyásoló gyógyszerek alkalmazása folytatható. A Humira önmagában is alkalmazható.
2 éves kor feletti, 30 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők	20 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 40 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 20 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Humira-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.
2 éves kor feletti, legalább 30 kg testtömegű gyermekek és serdülők	40 mg minden második héten	Kezelőorvosa egy 80 mg-os kezdő dózist is felírhat, melyet egy héttel a szokásos, kéthetente 40 mg-os adagolás megkezdése előtt kell beadni. A Humira-t metotrexáttal kombinálva javasolt alkalmazni.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

A Humira-t a bőr alá (szubkután injekció formájában) kell beadni.

A Humira injekció beadásával kapcsolatos részletes útmutatás a „7. A Humira beadása” című pontban található

Ha az előírtnál több Humira-t alkalmazott

Ha véletlenül a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által előírtnál gyakrabban alkalmazta a Humira-t, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészával. Őrizze meg a külső csomagolást, abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni a Humira-t

Ha elfelejtette beadni az injekciót, adja be a következő Humira adagot rögtön, amikor eszébe jutott. A következő adagot az eredeti kezelési terv alapján meghatározott napon alkalmazza, úgy mintha az előző adagot az előírás szerinti időpontban adta volna be.

Ha idő előtt abbahagyja a Humira alkalmazását

A döntést, hogy abbahagyja a Humira alkalmazását, meg kell beszélni kezelőorvosával. Tünetei visszatérhetnek, ha abbahagyja a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepes fokú. Néhány esetben kezelést igénylő, súlyos mellékhatás is előfordulhat. A mellékhatások az utolsó Humira injekciót követően legalább 4 hónapig még bekövetkezhetnek.

Közölje azonnal kezelőorvosával, ha az alábbiak közül bármit észlel

- súlyos bőrkiütés, csalánkiütés vagy más allergiára utaló tünet
- duzzanat az arcon, kézen vagy lábon
- nehézlégzés vagy nehézség a nyelés során
- megerőltetéskor vagy lefekvéskor jelentkező nehézlégzés, vagy lábdagadás

Közölje kezelőorvosával amint lehetséges, ha az alábbiak közül bármit észlel

- fertőzésre utaló tünet, mint láz, rossz közérzet, sebek, fogászati problémák, vizeléskor jelentkező égő érzés
- gyengeség vagy fáradtságérzés
- köhögés
- fülzúgás
- zsibbadás
- kettőslátás
- kar- vagy lábgyengeség
- duzzanat vagy nyílt fekély, amelyik nem gyógyul
- vérképzőszervi betegségekre jellemző jelek és tünetek, mint állandó láz, véraláfutás, vérzés, sápadtság

A fent leírt tünetek az alábbiakban felsorolt mellékhatások jelei is lehetnek, melyeket a Humira alkalmazása során észleltek:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél kialakuló)

- helyi reakció az injekció beadásának helyén, (beleértve fájdalom, duzzadás, vörösség vagy viszketés)
- légúti fertőzések (beleértve a megfázást, orrfolyást, melléküreg-gyulladást, tüdőgyulladást is)
- fejfájás
- hasi fájdalom
- hányinger és hányás
- bőrkiütés
- mozgásszervi eredetű fájdalom

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- súlyos fertőzések (beleértve a vérmérgezést és az influenzát is)
- bélfertőzések (beleértve a gyomor-bélgyulladást);
- bőrfertőzések (beleértve a kötőszövet-gyulladást és az övsömört is)
- fülfertőzések
- szájüregi fertőzések (beleértve a fogfertőzéseket és az ajakherpeszt is)
- a nemi szervek fertőzései
- húgyúti fertőzések
- gombás fertőzések
- ízületi fertőzések
- jóindulatú daganatok
- bőrrák
- allergiás reakciók (beleértve a szezonális allergiát is)
- kiszáradás
- hangulatváltozás (beleértve a depressziót is)
- szorongás
- álmatlanság
- érzékszavarok, például bizsergés, szurkáló érzés vagy zsibbadás
- migrén
- ideggyök nyomási tünetei (beleértve a derékfájdalmat és a lábfájást is)
- látászavar
- szemgyulladás
- a szemhéj gyulladása és a szem duzzanata
- forgó jellegű szédülés
- gyors szívverés érzés
- magas vérnyomás
- kipirulás
- vérömleny (vérgyülem az ereken kívül)
- köhögés
- asztma
- légszomj
- tápcsatorna eredetű vérzés
- diszpepszia (emésztési zavar, puffadás, gyomorégés)
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe;
- szikla-szindróma (beleértve a száraz szemet és a száraz száját is)
- bőrviszketés
- viszkető bőrkiütés
- véraláfutás

- bőrgyulladás (mint például az ekcéma)
- a kéz- és lábujjkörmők töredezése
- fokozott verejtékezés
- hajhullás
- pikkelysömör megjelenése vagy rosszabbodása
- izomgörcsök
- véres vizelet
- veseproblémák
- mellkasi fájdalom
- vizenyő (duzzanat)
- láz
- a vérlemezék számának csökkenése, ami növeli a vérzés vagy a véraláfutás kialakulásának kockázatát
- csökkent gyógyulási készség

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- opportunista fertőzések (ezek közé tartozik a tuberkulózis és más, olyan fertőzések, amelyek akkor alakulnak ki, amikor a betegségekkel szembeni ellenállóképesség lecsökken)
- ideggyógyászati eredetű fertőzések (beleértve a vírusos eredetű agyhártyagyulladást is)
- szemfertőzések
- baktériumok okozta fertőzések
- divertikulitisz (vastagbélgyulladás és -fertőzés)
- rák
- rák, amely a nyirokrendszert támadja meg
- melanóma
- a szervezet védekező rendszerének betegségei, amelyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (leggyakrabban szarkoidózisként jelentkezik)
- vaszkulitisz (érgyulladás)
- remegés
- neuropátia (idegbántalom)
- szélütés
- halláscsökkenés, fülzúgás
- szabálytalan szívverés érzése, mint például kimaradó szívverés
- szívproblémák, amelyek például nehézlégzést vagy bokadagadást okozhatnak
- szívroham
- kiöblösödés valamely nagy ütőérben, gyulladás és vérrögképződés valamelyik vénában, érelzáródás
- nehézlégzést okozó tüdőbetegségek (beleértve a gyulladást is)
- tüdőembólia (a tüdőt ellátó ér elzáródása)
- pleurális folyadékgyülem (a mellhártyák között kóros folyadékgyülem)
- hasnyálmirigy-gyulladás ami erős hasi fájdalmat és hátfájást okoz
- nyelészavar
- az arc feldagadása
- epehólyaggyulladás, epekövesség
- zsírmáj
- éjszakai izzadás
- hegeképződés
- az izomszövet kóros szétesése
- szisztémás lupusz eritematózus (beleértve a bőr, a szív, a tüdő, az ízületek és más szervrendszerek gyulladását)
- az alvás megszakadása
- merevedési zavar
- gyulladások

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél kialakuló)

- leukémia (fehérvérűség, a vérképző rendszer daganata, ami a csontvelőt érinti)
- súlyos, sokkot okozó allergiás reakció
- szklerózis multiplex
- ideggyógyászati betegségek (például a látóideg gyulladása vagy Guillain–Barré-szindróma, ami izomgyengeséget, érzészavart, a karok és a felsőtest zsibbadását okozhatja)
- szívleállás
- tüdőfibrózis (tüdőhegesedés)
- bél átlukadása
- májgyulladás
- B típusú fertőző májgyulladás kiújulása
- autoimmun májgyulladás (a máj gyulladása, melyet a saját immunrendszer vált ki)
- kután vaszkulitisz (a bőrben található erek gyulladása)
- Stevens–Johnson-szindróma (korai tünetei a rossz közérzet, láz, fejfájás és bőrkiütés)
- arcduzzanat, amit allergiás reakció kísér
- eritéma multiforme (gyulladásos bőrkiütés)
- lupusz-szerű szindróma
- angioödéma (helyi bőrduzzanat)
- lichenoid bőrreakció (viszkető, vöröses-lilás bőrkiütés).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- hepatoszplénikus T-sejtes limfóma (ritka vérrák, ami gyakran halálos kimenetelű)
- Merkel-sejtes karcinóma (bőrrák egyik típusa)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában
- májelégtelenség
- dermatomiozitisz nevű betegség (izomgyengeséghez társult bőrkiütés formájában jelentkezik) súlyosbodása
- testsúlynövekedés (a legtöbb betegnél ez kismértékű volt)

A Humira alkalmazása során észlelt némelyik mellékhatás nem okoz tüneteket, és lehet, hogy csak vérvizsgálattal deríthető ki. Ezek közé tartozik:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-nél alakul ki)

- alacsony fehérvérsejtszám
- alacsony vörösvértestszám
- a vérzsírszint emelkedése
- emelkedett májenzimszint

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- magas fehérvérsejtszám
- alacsony vérlemezkesszám
- emelkedett húgysavszint a vérben
- kóros nátriumszint a vérben
- alacsony kalciumszint a vérben
- alacsony foszfátszint a vérben
- magas vércukorszint
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben
- autoantitestek megjelenése a vérben

- alacsony káliumszint a vérben.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- emelkedett bilirubin-szint (májfunkciós-vizsgálati eredmény)

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél alakul ki)

- alacsony fehérvérsejtszám, vörösvértestszám és vérlemezkeszám

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Humira-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A címkén/buboréksomagoláson/dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll az eredeti dobozban tárolandó.

További tárolási lehetőség:

Amennyiben szükséges (például utazás alatt), úgy önmagában a Humira előretöltött injekciós toll legfeljebb 25°C-on, maximum 14 napig tárolható. A fénytől való védelmet biztosítani kell. Ha a hűtőgépből kivette, hogy szobahőmérsékleten tartsa, úgy az injekciós tollat **14 napon belül fel kell használni, vagy meg kell semmisíteni**, még akkor is, ha visszatette a hűtőszekrénybe.

Jegyezze fel, hogy mikor vette ki először az injekciós tollat a hűtőszekrényből, és azt a dátumot is, ami után azt meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Humira?

- A készítmény hatóanyaga: adalimumab.
- Egyéb összetevők: mannit, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.

Milyen a Humira külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 80 mg adalimumabot tartalmazó 0,8 ml steril oldat formájában kerül forgalomba.

A Humira előretöltött injekciós toll egyszer használatos, szürke- és szilvakék színű injekciós eszköz, amely Humira oldattal töltött üveg fecskendőt tartalmaz. Két védőkupakja közül a szürke színű „1” a szilvakék színű „2” jelzésű. Az injekciós toll mindkét oldalán elhelyezett ablakon keresztül ellenőrizhető a fecskendőben található Humira oldat mennyisége.

A Humira előretöltött injekciós toll az alábbi csomagolási egységekben kapható:

- 1 db előretöltött injekciós toll és 2 db alkoholos törülőkendő (1 pótkendő)
- 3 db előretöltött injekciós toll és 4 db alkoholos törülőkendő (1 pótkendő)

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A Humira injekciós üvegben, előretöltött fecskendőben és előretöltött injekciós tollban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

Gyártó

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

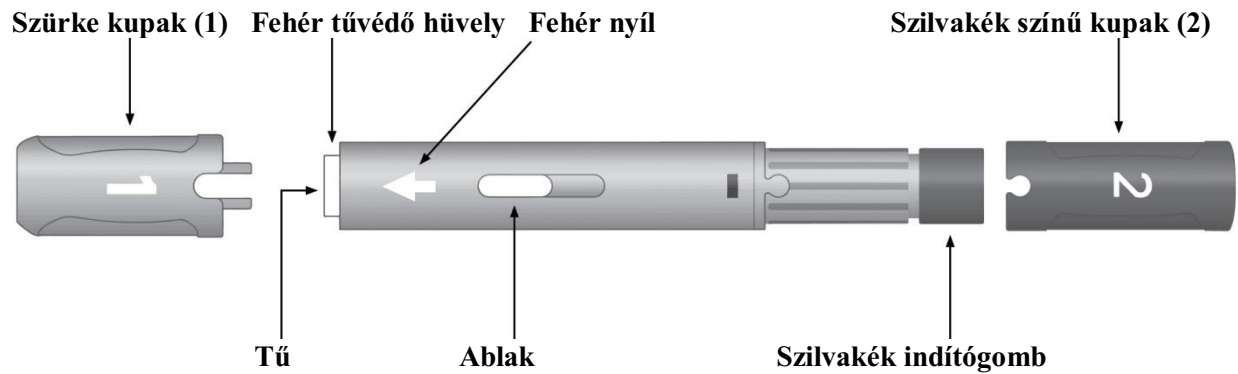
A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

7. A Humira beadása

- A következő útmutató azt magyarázza el, hogyan adja be magának a Humira injekciót előretöltött injekciós tollal. Kérjük, figyelmesen olvassa el az útmutatót, és kövesse lépésről-lépésre.
- Az öninjekciózás technikájára kezelőorvosa, a nővér, vagy gyógyszerésze tanítja meg Önt.
- Ne próbálkozzon az öninjekciózással, amíg nem biztos abban, hogyan kell elkészíteni és beadni az injekciót.
- Megfelelő gyakorlás után saját maga vagy más személy (például családtag, ismerős) is beadhatja az injekciót.

- Minden egyes előretöltött injekciós tollat csak egyszeri beadásra használja!

Humira előretöltött injekciós toll



Ne használja az előretöltött injekciós tollat és hívja kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha:

- a folyadék zavaros, elszíneződött vagy pelyhes csapadékot vagy lebegő részecskéket tartalmaz
- a lejárati idő (EXP) elmúlt
- a folyadék megfagyott vagy közvetlen napfénynek volt kitéve
- az előretöltött injekciós toll leesett vagy eltört

A kupakokat ne távolítsa el, csak közvetlenül az injekció beadása előtt. A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

1. lépés

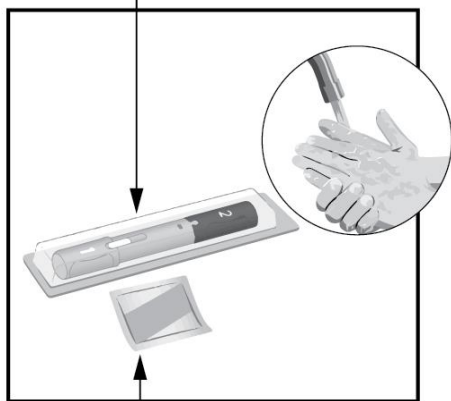
Vegye ki a Humira-t a hűtőszekrényből.

A beadás előtt **15-30 percig** hagyja a Humira-t szobahőmérsékleten.

- **Ne távolítsa el** a szürke vagy a szilvakék színű kupakot, amíg a Humira hőmérséklete eléri a szobahőmérsékletet.
- **Ne melegítse** a Humira-t semmilyen egyéb módon. Például **ne melegítse** mikrohullámú sütőben vagy forró vízben.

2. lépés

Injekciós toll



Törülőkendő

Ellenőrizze a lejárati dátumát (EXP). **Ne** használja az injekciós tollat, ha a lejárati idő (EXP) elmúlt.

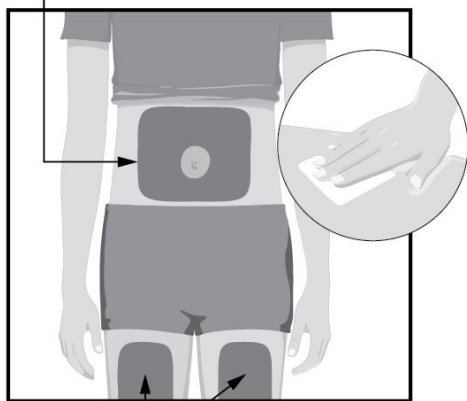
Helyezze a következőket egy tiszta, sima felületre:

- 1 egyszer használatos előretöltött injekciós tollat és
- 1 alkoholos törlőt

Mossa meg és szárítsa meg a kezét.

3. lépés

Beadási helyek



Beadási helyek

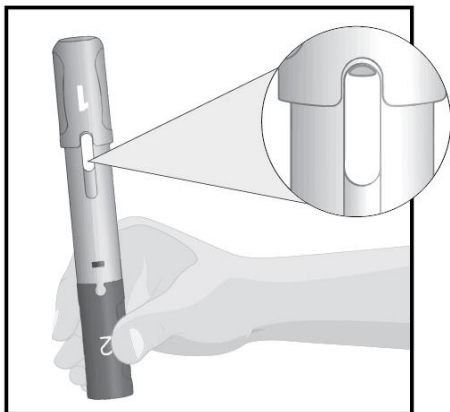
Válassza ki a beadási helyet:

- Combja elülső részén vagy
- Hasfalán, legalább 5 cm távolságra a köldökétől
- Az előző beadási helytől legalább 3 cm távolságra

Körkörös mozdulattal törölje le az injekció beadásának helyét az alkoholos törlővel.

- **Ne** ruhán keresztül adja be az injekciót
- **Ne** adja az injekciót olyan helyre, ahol a bőr sebes, véraláfutásos, bepírosodott, kemény, heges, a bőr meggyulladását jelző világos csíkok (striák) területén, illetve a pikkelysömörös területeken

4. lépés



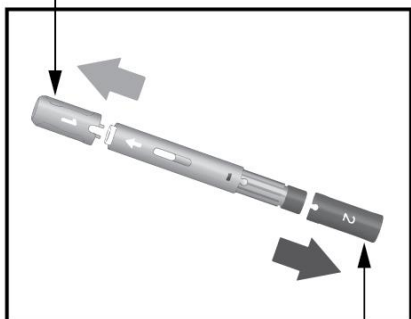
Tartsa az injekciós tollat a szürke kupakkal (1) felfelé.

Ellenőrizze az ablakot.

- Normális, ha egy vagy több buborékot lát az ablakban
- Bizonyosodjon meg róla, hogy a folyadék tiszta és színtelen
- **Ne** használja az injekciós tollat, ha a folyadék zavaros vagy részecskéket tartalmaz
- **Ne** használja az injekciós tollat, ha az leesett vagy eltörött

5. lépés

1 Kupak



2 Kupak

Vegye le a szürke kupakot (1). Dobja ki a kupakot. **Ne** rakja vissza.

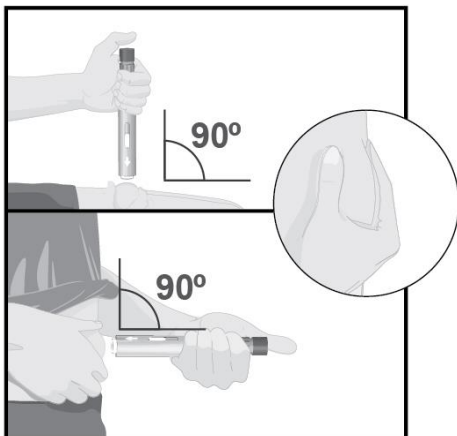
- Ellenőrizze, hogy a kis fekete tűvédőt eltávolította-e a kupakkal együtt
- Normális, ha lát néhány csepp folyadékot kijönni a tűből

Vegye le a szilvakék színű kupakot (2). Dobja ki a kupakot. **Ne** rakja vissza.

Az injekciós toll most használatra kész.

Úgy fordítsa az injekciós tollat, hogy a fehér nyíl a beadás helyére mutasson.

6. lépés



A beadás helyén szorítsa össze a bőrt egy kiemelkedő redőbe, és tartsa mozdulatlanul a beadás végéig.

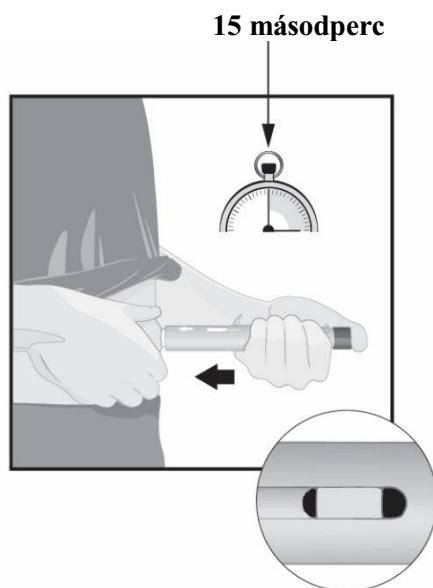
A fehér nyíl a beadás helyére mutasson (comb vagy hasfal).

Helyezze a fehér tűvédő hüvelyt merőlegesen (**90 fokos szögben**) a beadás helyére.

Úgy tartsa az injekciós tollat, hogy lássa az ablakot.

Ne nyomja meg a szilvakék indítógombot, amíg nem áll készen a beadásra.

7. lépés



Erősen nyomja rá az injekciós tollat a beadás helyére, a beadás megkezdése előtt.

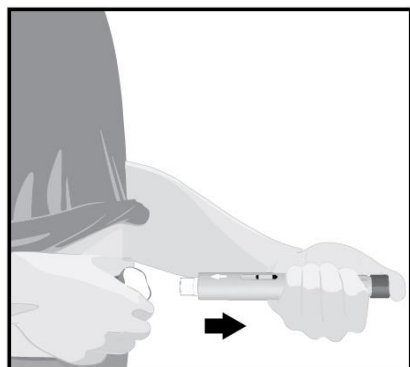
Tartsa a bőrre nyomva az előretöltött tollat, nehogy az elmozduljon a bőrről a beadás alatt.

Nyomja le a szilvakék indítógombot és lassan számoljon **15 másodpercig**.

- Egy hangos kattanás jelzi a beadás kezdetét
- **Tartsa erősen rányomva** az injekciós tollat a beadás helyére, a beadás végéig.

Akkor fejeződik be a beadás, amikor a sárga jelzés már nem mozog.

8. lépés



Amikor a beadás befejeződött, lassan emelje el az injekciós tollat a bőrről. A fehér tűvédő hüvely befedi a tű hegyét.

- Kis mennyiségű folyadék megjelenése az injekció beadásának helyén normális

Ha néhány cseppnél nagyobb mennyiségű folyadék van a beadás helyén, beszéljen kezelőorvosával, a nővérrel vagy a gyógyszerészével.

Az injekció beadása után helyezzen egy vattapamacsot vagy gézdarabot a beadás helyére.

- **Ne** dörzsölje
- Enyhe vérzés az injekció beadásának helyén normális

9. lépés

Az injekciós tollat dobja egy speciális gyűjtőedénybe a kezelőorvosa, a nővér vagy a gyógyszerésze útmutatásának megfelelően.

- **Ne** dobja a szelektív vagy a háztartási hulladékba az előretöltött injekciós tollat.
- Az injekciós tollat és a speciális gyűjtőedényt **mindig** a gyermekektől elzárva kell tartani!

A kupakokat, az alkoholos törlőt, a vattapamacsot vagy gézdarabot, a buborékcsomagolást és a csomagolást ki lehet dobni a háztartási hulladékba.