**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka 0,2 ml (dawka pojedyncza) zawiera 20 mg adalimumabu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,2 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 20 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. (wstrzyknięcie)

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

*Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*

Produkt Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs) okazała się niewystarczająca. Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Produktu Humira nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

*Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych*

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy jest ono nietolerowane lub, u których leczenie standardowe jest niewłaściwe.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt Humira jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą (patrz punkt 4.4). Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać „Kartę Przypominającą dla Pacjenta".

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za właściwe i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować inne stosowane jednocześnie leczenie [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

*Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*

*Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat*

Zalecana dawka produktu Humira u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, w wieku od 2 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 1). Produkt Humira podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

**Tabela 1. Dawka produktu Humira u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów**

| Masa ciała pacjenta | Schemat dawkowania |
|---|---|
| 10 kg do < 30 kg | 20 mg co drugi tydzień |
| ≥ 30 kg | 40 mg co drugi tydzień |

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Stosowanie produktu Humira u pacjentów w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych*

Zalecana dawka produktu Humira u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych, w wieku od 6 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 2). Produkt Humira podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

**Tabela 2. Dawka produktu Humira u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych**

| Masa ciała pacjenta | Schemat dawkowania |
|---|---|
| 15 kg do < 30 kg | 20 mg co drugi tydzień |
| ≥ 30 kg | 40 mg co drugi tydzień |

Produktu Humira nie badano u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wieku poniżej 6 lat.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży*

Zalecana dawka produktu Humira u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) w wieku od 4 do 17 lat ustalana jest w zależności od masy ciała (Tabela 3). Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

**Tabela 3. Dawka produktu Humira u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)**

| Masa ciała pacjenta | Schemat dawkowania |
|---|---|
| 15 kg do < 30 kg | Dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 20 mg podawane co drugi tydzień |
| ≥ 30 kg | Dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podawane co drugi tydzień |

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Jeśli wskazane jest powtórne leczenie produktem Humira, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania i czasu trwania leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Humira u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) oceniano przez średnio 13 miesięcy.

Stosowanie produktu Humira u pacjentów w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży*

Zalecana dawka produktu Humira u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w wieku od 6 do 17 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 4). Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

**Tabela 4. Dawka produktu Humira u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna**

| **Masa ciała pacjenta** | **Dawka indukcyjna** | **Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia** |
|---|---|---|
| < 40 kg | • 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu<br><br>Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania:<br>• 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu | 20 mg co drugi tydzień |
| ≥ 40 kg | • 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu<br><br>Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe, kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania:<br>• 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu | 40 mg co drugi tydzień |

U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, może być korzystne zwiększenie dawkowania:
- < 40 kg: 20 mg co tydzień
- ≥ 40 kg: 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie do 12. tygodnia.

Stosowanie produktu Humira u dzieci wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży*

Zalecana dawka produktu Humira u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka, w wieku od 2 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 5). Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

U dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka nie ma doświadczenia w leczeniu produktem Humira bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

**Tabela 5. Dawka produktu Humira u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka**

| Masa ciała pacjenta | Schemat dawkowania |
|---|---|
| < 30 kg | 20 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem |
| ≥ 30 kg | 40 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem |

Rozpoczynając leczenie produktem Humira, dawkę nasycającą 40 mg u pacjentów < 30 kg lub 80 mg u pacjentów ≥ 30 kg można podać jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawki nasycającej produktu Humira u dzieci w wieku < 6 lat (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktu Humira u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania produktu Humira w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Produkt Humira jest dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego dokładnie monitorować w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed,

podczas i po leczeniu produktem Humira. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Humira nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem Humira (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne).*

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Humira wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Humira należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Humira u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub w stanach, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych.

*Ciężkie zakażenia*

U pacjentów otrzymujących produkt Humira zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym lub inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i pneumocystoza.

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, septyczne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

*Gruźlica*

U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej jak i nieczynnej („utajonej") gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w „Karcie Przypominającej dla Pacjenta". Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Humira (patrz punkt 4.3).

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

W przypadku podejrzewania utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Humira, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Humira, należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia gruźlicy pomimo ujemnego wyniku badania w kierunku gruźlicy oraz u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych produktem Humira wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie leczenia produktem Humira ponownie rozwinęła się gruźlica.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem Humira lub po jego zakończeniu.

*Inne zakażenia oportunistyczne*

U pacjentów otrzymujących produkt Humira obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Humira. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

<u>Reaktywacja zapalenia wątroby typu B</u>

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia pacjentów będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

<u>Zaburzenia neurologiczne</u>

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego oraz chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego,

które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Humira, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu produktu Humira. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Humira nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą wysoce aktywną chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia ≤ 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania produktu Humira wystąpiły u młodych dorosłych pacjentów leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelita. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu Humira. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Humira (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie produktem Humira po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Humira. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla (patrz punkt 4.8).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom przesiewowym w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Humira zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Humira należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Humira u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokom oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Humira.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni produktem Humira mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Humira u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Humira jest przeciwwskazana w umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Humira u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Procesy autoimmunologiczne

Leczenie produktem Humira może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Humira na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Humira u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Humira (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Humira jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Humira należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących produkt Humira jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Humira nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych produktem Humira pacjentów powyżej 65 rż. (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 rż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,2 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 20 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie produktu Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy produkt Humira podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie produktu Humira bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Humira i anakinry (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF").

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Humira i abataceptu (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF").

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Humira.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2 100) prospektywnie rejestrowanych ciąż narażonych na adalimumab, zakończonych żywym urodzeniem ze znanym zakończeniem, w tym ponad 1 500 ciąż narażonych w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Do prospektywnych rejestrów kohortowych włączono 257 kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) leczonych adalimumabem przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChLC nieleczonych adalimumabem. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z poważną wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego, żywego noworodka z poważną wadą wrodzoną wynosił 6/69 (8,7%) u kobiet z RZS leczonych adalimumabem i 5/74 (6,8%) u nieleczonych kobiet z RZS (nieskorygowany OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) oraz 16/152 (10,5%) u kobiet z ChLC leczonych adalimumabem i 3/32 (9,4%) u nieleczonych kobiet z ChLC (nieskorygowany OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Skorygowany OR (uwzględniający różnice początkowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChLC. Dla drugorzędowych punktów końcowych samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, poważnych lub oportunistycznych zakażeń, nie było wyraźnej różnicy między kobietami leczonymi a nieleczonymi adalimumabem, nie zgłaszano także martwych urodzeń oraz nowotworów. Na interpretację danych mogą mieć wpływ ograniczenia metodologiczne badania, w tym mała wielkość próby oraz brak randomizacji.

W badaniu toksyczności rozwojowej prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Niekliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu nie są dostępne (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNFα, adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Adalimumab należy stosować w okresie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Adalimumab może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt, których matki leczono w okresie ciąży adalimumabem. W wyniku tego, u niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone dane opublikowane w literaturze wskazują, że adalimumab przenika do mleka ludzkiego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku ludzkim w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie, białka immunoglobuliny G ulegają wewnątrzjelitowej proteolizie i mają małą biodostępność. Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym produkt Humira może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Niekliniczne dane o wpływie adalimumabu na płodność nie są dostępne.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Humira może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu produktu Humira wystąpić mogą zawroty głowy i pogorszenie widzenia (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Produkt Humira badano u 9 506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub dłużej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 pacjentów otrzymujących produkt Humira oraz 3 801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla pacjentów przyjmujących produkt Humira i 5,4% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych produktu Humira. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak Humira, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy),

reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym).

Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

Na ogół, częstość występowania i typ działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W Tabeli 6 poniżej, działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach. Gwiazdka (*) w kolumnie „Klasyfikacja układów i narządów" oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

**Tabela 6**
**Działania niepożądane**

| **Klasyfikacja układów i narządów** | **Częstość występowania** | **Działania niepożądane** |
|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze* | Bardzo często | Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki) |
| | Często | Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa),<br>zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit),<br>zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec),<br>zakażenia ucha,<br>zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów),<br>zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy),<br>zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek),<br>zakażenia grzybicze,<br>zakażenia stawów |
| | Niezbyt często | Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | | zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie *Mycobacterium avium complex*), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków[1)] |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)* | Często | Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny |
| | Niezbyt często | Chłoniak**, nowotwór narządów litych (w tym rak piersi, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak** |
| | Rzadko | Białaczka[1)] |
| | Częstość nieznana | Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy[1)], rak z komórek Merkla (neuroendokrynny nowotwór złośliwy skóry)[1)], mięsak Kaposiego |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego* | Bardzo często | Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość |
| | Często | Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi |
| | Niezbyt często | Samoistna plamica małopłytkowa |
| | Rzadko | Pancytopenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego* | Często | Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa) |
| | Niezbyt często | Sarkoidoza[1)], zapalenie naczyń |
| | Rzadko | Anafilaksja[1)] |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często | Zwiększenie stężenia lipidów |
| | Często | Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| Zaburzenia psychiczne | Często | Zmiany nastroju (w tym depresja),<br>niepokój,<br>bezsenność |
| Zaburzenia układu nerwowego* | Bardzo często | Bóle głowy |
| | Często | Parestezje (w tym niedoczulica),<br>migrena,<br>ucisk korzenia nerwowego |
| | Niezbyt często | Udar mózgu[1)],<br>drżenia mięśniowe.<br>neuropatia |
| | Rzadko | Stwardnienie rozsiane,<br>zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo)[1)] |
| Zaburzenia oka | Często | Pogorszenie widzenia,<br>zapalenie spojówek,<br>zapalenie powiek,<br>obrzęk oka |
| | Niezbyt często | Podwójne widzenie |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Często | Zawroty głowy |
| | Niezbyt często | Głuchota,<br>szumy uszne |
| Zaburzenia serca* | Często | Tachykardia |
| | Niezbyt często | Zawał mięśnia sercowego[1)],<br>zaburzenia rytmu serca,<br>zastoinowa niewydolność serca |
| | Rzadko | Zatrzymanie akcji serca |
| Zaburzenia naczyniowe | Często | Nadciśnienie tętnicze,<br>zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca,<br>krwiak |
| | Niezbyt często | Tętniak aorty,<br>niedrożność naczyń tętniczych,<br>zakrzepowe zapalenie żył |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* | Często | Astma,<br>duszność,<br>kaszel |
| | Niezbyt często | Zator tętnicy płucnej[1)],<br>śródmiąższowa choroba płuc,<br>przewlekła obturacyjna choroba płuc, |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | | zapalenie płuc (*pneumonitis*),<br>wysięk opłucnowy[1)] |
| | Rzadko | Zwłóknienie płuc[1)] |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | Bóle brzucha,<br>nudności i wymioty |
| | Często | Krwotok z przewodu pokarmowego,<br>dyspepsja,<br>choroba refluksowa przełyku,<br>zespół suchości |
| | Niezbyt często | Zapalenie trzustki,<br>utrudnienie połykania,<br>obrzęk twarzy |
| | Rzadko | Perforacja jelita[1)] |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* | Bardzo często | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |
| | Niezbyt często | Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa,<br>stłuszczenie wątroby,<br>zwiększenie stężenia bilirubiny |
| | Rzadko | Zapalenie wątroby,<br>reaktywacja zapalenia wątroby typu B[1)],<br>autoimmunologiczne zapalenie wątroby[1)] |
| | Częstość nieznana | Niewydolność wątroby[1)] |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka) |
| | Często | Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczyca krostkowa dłoni i stóp)[1)],<br>pokrzywka,<br>siniaczenie (w tym plamica),<br>Zapalenie skóry (w tym wyprysk),<br>łamliwość paznokci,<br>nadmierne pocenie się,<br>łysienie[1)],<br>świąd |
| | Niezbyt często | Poty nocne,<br>blizna |
| | Rzadko | Rumień wielopostaciowy[1)],<br>zespół Stevensa-Johnsona[1)],<br>obrzęk naczynioruchowy[1)],<br>zapalenie naczyń skóry[1)],<br>liszajowate zmiany skórne[1)] |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | Częstość nieznana | Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego[1)] |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często | Bóle mięśniowo-szkieletowe |
| | Często | Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi) |
| | Niezbyt często | Rabdomioliza<br>toczeń rumieniowaty układowy |
| | Rzadko | Zespół toczniopodobny[1)] |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Często | Zaburzenia czynności nerek,<br>krwiomocz |
| | Niezbyt często | Oddawanie moczu w nocy |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Niezbyt często | Zaburzenia erekcji |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* | Bardzo często | Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia) |
| | Często | Bóle w klatce piersiowej,<br>obrzęki,<br>gorączka[1)] |
| | Niezbyt często | Zapalenie |
| Badania diagnostyczne* | Często | Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji),<br>dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA),<br>zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi |
| | Częstość nieznana | Zwiększenie masy ciała[2)] |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Często | Zaburzenia gojenia |

* dodatkowe informacje znaleźć można w punktach 4.3, 4.4 i 4.8
** w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby
[1)] w tym dane ze zgłoszeń spontanicznych
[2)] W okresie leczenia trwającego 4-6 miesięcy w przypadku adalimumabu średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowej wynosiła 0,3-1,0 kg we wskazaniach do stosowania u osób dorosłych, a w przypadku placebo (minus) -0,4-0,4 kg. W długotrwałych badaniach przedłużonych ze średnim czasem narażenia wynoszącym około 1-2 lat i bez grupy kontrolnej, obserwowano też zwiększenie masy ciała o 5-6 kg, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Mechanizm warunkujący to działanie nie jest w pełni wyjaśniony, ale może mieć związek z przeciwzapalnym działaniem adalimumabu.

Zapalenie błony naczyniowej oka

U pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka leczonych produktem Humira co drugi tydzień profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Humira.

Opis wybranych działań niepożądanych

*Odczyny w miejscu wstrzyknięcia*

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, u 12,9% pacjentów leczonych produktem Humira wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia [rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk] w porównaniu do 7,2% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu leczniczego.

*Zakażenia*

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, współczynnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 1,46 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zapalenie części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie produktu Humira po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Humira i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych produktu Humira u dorosłych i dzieci, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydioidomykoza, pneumocystoza, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem uaktywnienia się utajonego procesu chorobowego.

*Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne*

Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 249 pacjentów pediatrycznych podczas badań klinicznych produktu Humira u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych), gdzie ekspozycja wynosiła 655,6 pacjentolat. Ponadto, nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 192 pacjentów podczas badań klinicznych produktu Humira u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna, gdzie narażenie wynosiło 498,1 pacjentolat. W badaniu klinicznym produktu Humira u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 77 pacjentów przy ekspozycji wynoszącej 80,0 pacjentolat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów pediatrycznych podczas badania klinicznego produktu Humira u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie ekspozycja wynosiła 58,4 pacjentolat.

W czasie kontrolowanych części głównych badań klinicznych produktu Humira trwających co najmniej 12 tygodni u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka, obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności)

nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4, 10,5) na 1 000 pacjentolat u 5 291 pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1 000 pacjentolat u 3 444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 3,8 miesiąca u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0, 13,0) na 1 000 pacjentolat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4, 5,4) na 1 000 pacjentolat u pacjentów leczonych produktem Humira i 0,6 (0,1, 4,5) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1 000 pacjentolat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie kontrolowane części tych badań klinicznych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte będące ich kontynuacją, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6 427 pacjentów i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1 000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1 000 pacjentolat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1 000 pacjentolat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003 r. do grudnia 2010 r., głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany spontanicznie współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosi około 2,7 na 1 000 pacjentolat. Zgłaszane spontanicznie współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1 000 pacjentolat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o rzadkich przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

*Autoprzeciwciała*

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwciał (badanie I-V). W tych badaniach klinicznych, u 11,9% pacjentów leczonych produktem Humira i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3441 leczonych produktem Humira, we wszystkich badaniach stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów, pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III produktu Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT $\geq$ 3 x górna granica normy (GGN) wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych produktem Humira i 1,6% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III produktu Humira u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, oraz u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych, odnotowano zwiększenie aktywności AlAT $\geq$ 3 x GGN u 6,1% pacjentów leczonych produktem Humira i 1,3% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze. W większości przypadków zwiększenie aktywności AlAT obserwowano podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu. W badaniu klinicznym fazy III produktu Humira u pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat

z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, nie odnotowano zwiększenia aktywności AlAT ≥ 3 x GGN.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III produktu Humira u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 52 tygodni zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych produktem Humira i 0,9% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu fazy III produktu Humira u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch schematów dawkowania podtrzymującego, ustalonego w zależności od masy ciała pacjenta, następującego po indukcji zależnymi od masy ciała dawkami. W czasie do 52 tygodni leczenia, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 2,6% (5/192) pacjentów, z których 4 wyjściowo otrzymywało jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III produktu Humira u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą), gdzie okres kontrolny trwał od 12 do 24 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych produktem Humira i 1,8% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu klinicznym fazy III produktu Humira u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN.

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu Humira (dawka początkowa 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień) u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka w okresie do 80 tygodni z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni i 105,0 dni odpowiednio u pacjentów leczonych produktem Humira i pacjentów leczonych produktem porównawczym, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych produktem Humira i 2,4% pacjentów leczonych produktem porównawczym.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach pacjenci ze zwiększoną aktywnością AlAT nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednakże, po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, takich jak zapalenie wątroby, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych, obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami w związku z leczeniem skojarzonym produktem Humira i azatiopryną/6-merkaptopuryną w porównaniu do stosowania produktu Humira w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc., to jest w przybliżeniu 15 razy więcej niż zalecana dawka.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α). Kod ATC: L04AB04

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość $IC_{50}$ wynosi 0,1-0,2 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu produktem Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia [białko C-reaktywne (CRP) i odczyn Biernackiego (OB)] oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu produktu Humira zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych produktem Humira zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego stanu zapalnego.

Po leczeniu produktem Humira obserwowano także szybkie obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna stwierdzono zmniejszenie liczby komórek charakteryzujących się ekspresją wskaźników stanu zapalnego w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF-α. Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) u dorosłych*

W badaniach klinicznych produkt Humira oceniono u ponad 3 000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Humira oceniono w pięciu randomizowanych podwójnie zaślepionych badaniach z udziałem grup kontrolnych. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 120 miesięcy.

W badaniu I w RZS oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i u których dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg produktu Humira lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II w RZS oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Podawano im produkt Humira w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień naprzemiennie z placebo w pozostałych tygodniach lub produkt Humira co tydzień przez 26 tygodni. Placebo

podawano co tydzień przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków modyfikujących przebieg choroby.

W badaniu III w RZS oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat, u których metotreksat w dawce 12,5 do 25 mg był nieskuteczny lub pacjenci nie tolerowali metotreksatu w dawce 10 mg co tydzień. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg produktu Humira co tydzień przez 52. tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg produktu Humira co drugi tydzień naprzemiennie z wstrzyknięciami placebo w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia, 457 pacjentów włączono do fazy otwartej, będącej kontynuacją tego badania, w której produkt Humira 40 mg/MTX podawano co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

W badaniu IV w RZS u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci, albo nigdy nie przyjmowali innych leków modyfikujących przebieg choroby, albo mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej 40 mg produktu Humira lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu V w RZS oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia produktem Humira 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, produktem Humira 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii, w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po zakończeniu pierwszych 104 tygodni leczenia, 497 pacjentów włączono do fazy otwartej będącej kontynuacją tego badania, w której 40 mg produktu Humira podawano co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III w RZS oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu V w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach III i V w RZS w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu III w RZS były również zmiany w jakości życia.

*Odpowiedź w skali ACR*

W badaniach I, II i III w RZS odsetek pacjentów leczonych produktem Humira, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w Tabeli 7.

**Tabela 7**
**Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)**

| Odpowiedź | Badanie I w RZS[a]** | | Badanie II w RZS[a]** | | Badanie III w RZS[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 miesięcy | 13,3% | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 12 miesięcy | NA | NA | NA | NA | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 | | | | | | |
| 6 miesięcy | 6,7% | 52,4% | 8,2% | 22,1% | 9,5% | 39,1% |
| 12 miesięcy | NA | NA | NA | NA | 9,5% | 41,5% |
| ACR 70 | | | | | | |
| 6 miesięcy | 3,3% | 23,8% | 1,8% | 12,4% | 2,5% | 20,8% |
| 12 miesięcy | NA | NA | NA | NA | 4,5% | 23,2% |

[a] Badanie I w RZS w 24. tygodniu, badanie II w RZS w 26. tygodniu, badanie III w RZS w 24. i 52. tygodniu
[b] 40 mg produktu Humira podawane co drugi tydzień
[c] MTX = metotreksat
NA = nie dotyczy
**p < 0,01, Humira w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV w RZS wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR [liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, wskaźnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)] poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III w RZS poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

W fazie otwartej, będącej kontynuacją badania III w RZS, u większości pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie w skali ACR, odpowiedź ta utrzymywała się podczas obserwacji prowadzonej przez okres do 10 lat. 114 z 207 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Humira 40 mg co drugi tydzień kontynuowało leczenie przez 5 lat. Spośród nich, u 86 pacjentów (75,4%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 72 pacjentów (63,2%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 41 pacjentów (36%) – odpowiedź 70 w skali ACR. 81 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Spośród nich, u 64 pacjentów (79,0%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 56 pacjentów (69,1%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 43 pacjentów (53,1%) – odpowiedź 70 w skali ACR.

W badaniu IV w RZS odpowiedź 20 w skali ACR u pacjentów leczonych produktem Humira plus standardowe leczenie była istotnie statystycznie lepsza niż u pacjentów otrzymujących placebo plus standardowe leczenie (p < 0,001).

W badaniach I-IV w RZS pacjenci leczeni produktem Humira w porównaniu do grupy otrzymującej placebo osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu V w RZS z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i produkt Humira w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 8).

**Tabela 8**
**Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V w RZS**
**(odsetek pacjentów)**

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

[a] - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.
[b] - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.
[c] - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W fazie otwartej, będącej kontynuacją badania V w RZS, odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. Z 542 pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień, 170 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Z tych pacjentów, 154 pacjentów (90,6%) wykazało odpowiedź 20 w skali ACR, 127 pacjentów (74,7%) wykazało odpowiedź 50 w skali ACR i 102 pacjentów (60%) wykazało odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej [DAS28 (CRP) < 2,6] w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira w monoterapii. Leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ($p < 0,001$) i produktu Humira w monoterapii ($p < 0,001$) w odniesieniu do uzyskania małej aktywności choroby u pacjentów z niedawno rozpoznanym umiarkowanym do ciężkiego reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna ($p = 0,447$). Z 342 uczestników badania, którym pierwotnie przydzielono leczenie produktem Humira w monoterapii lub leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem, a następnie włączono ich do otwartego badania kontynuacyjnego, 171 uczestników zakończyło trwające 10 lat leczenie produktem Humira. Spośród nich, jak poinformowano, 109 (63,7%) uczestników pozostawało w fazie remisji po 10 latach.

*Odpowiedź radiologiczna*

W badaniu III w RZS, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych produktem Humira wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. *Total Sharp Score*, TSS) i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni produktem Humira i metotreksatem wykazali w badaniu radiologicznym istotnie mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 9).

W fazie otwartej, będącej kontynuacją badania III w RZS zmniejszenie szybkości postępu uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 8 i 10 lat w tej podgrupie pacjentów. Po 8 latach, 81 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Humira 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie. Spośród tych pacjentów 48 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali

Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach, 79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Humira 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie. Spośród tych pacjentów 40 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w mTSS wynoszącą 0,5 lub mniej.

**Tabela 9**
**Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III w RZS**

| | Placebo/ MTX[a] | Humira/MTX 40 mg co drugi tydzień | Placebo/MTX-Humira/MTX (95% przedział ufności[b]) | Wartość p |
|---|---|---|---|---|
| Całkowita skala Sharpa | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4, 3,8) | < 0,001[c] |
| Skala oceny nadżerek | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9, 2,2) | < 0,001 |
| Skala oceny ZSS[d] | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3, 1,4) | 0,002 |

[a] MTX = metotreksat
[b] 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i produktem Humira
[c] na podstawie analizy rang
[d] ZSS = zwężenie szpar stawowych

W badaniu V w RZS, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz Tabela 10).

**Tabela 10**
**Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V w RZS**

| | MTX n=257 (95% przedział ufności) | Humira n=274 (95% przedział ufności) | Humira/MTX n=268 (95% przedział ufności) | Wartość p[a] | Wartość p[b] | Wartość p[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Całkowita skala Sharpa | 5,7 (4,2-7,3) | 3,0 (1,7-4,3) | 1,3 (0,5-2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Skala oceny nadżerek | 3,7 (2,7-4,7) | 1,7 (1,0-2,4) | 0,8 (0,4-1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| Skala oceny ZSS | 2,0 (1,2-2,8) | 1,3 (0,5-2,1) | 0,5 (0-1,0) | < 0,001 | 0,0037 | 0,151 |

p[a] - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.
p[b] - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.
p[c] - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia, odsetek pacjentów bez postępu choroby (zmiana wartości wyjściowej zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa ≤ 0,5) był istotnie większy w przypadku leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem (odpowiednio 63,8% i 61,2%) w porównaniu do stosowania metotreksatu w monoterapii (odpowiednio 37,4% i 33,5%, p < 0,001) i produktu Humira w monoterapii (odpowiednio 50,7%, p < 0,002 i 44,5%, p < 0,001).

W fazie otwartej, będącej kontynuacją badania V w RZS, w 10. roku średnia zmiana wartości wyjściowych w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9 u pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie odpowiednio metotreksatem w monoterapii, produktem Humira

w monoterapii i terapię skojarzoną produktem Humira i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez postępu choroby w badaniu radiologicznym wynosiły odpowiednio 31,3%, 23,7% i 36,7%.

*Jakość życia i stan czynnościowy*

Związaną ze stanem zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej pierwszorzędowy punkt końcowy w 52. tygodniu w badaniu III w RZS. Wszystkie dawki/schematy dawkowania produktu Humira w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie, większej poprawy wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III w RZS to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja według skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Short Form Health Survey*, SF-36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania produktu Humira w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną sumaryczną punktację składowej dotyczącej sprawności fizycznej (ang. *Physical Component Summary*, PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV w RZS).

W badaniu III w RZS, prowadzonym metodą otwartej próby, u większości pacjentów, którzy osiągnęli poprawę stanu czynnościowego i kontynuowali leczenie, poprawa utrzymywała się do 520. tygodnia włącznie (120 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V w RZS, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa kwestionariusza SF-36 dotycząca sprawności fizycznej wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i produktu Humira w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie. U 250 uczestników, którzy ukończyli otwarte badanie kontynuacyjne, poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

*Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dorosłych*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) [zmienione chorobowo ≥ 10% powierzchni ciała oraz wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 lub ≥ 10], którzy byli kandydatami do leczenia systemowego lub fototerapii w randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Siedemdziesiąt trzy procent (73%) pacjentów zakwalifikowanych do badań I i II w łuszczycy poddanych zostało uprzednio leczeniu systemowemu lub fototerapii. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność stosowania produktu Humira badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze współistniejącą łuszczycą dłoni i (lub) stóp, którzy byli kandydatami do leczenia systemowego w randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (badanie III w łuszczycy).

W badaniu I w łuszczycy (REVEAL) oceniano 1212 pacjentów podczas trzech okresów leczenia. W okresie A, pacjenci otrzymywali placebo lub produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg co drugi tydzień. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa punktacji PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowej) przechodzili do okresu B i w badaniu otwartym otrzymywali 40 mg produktu Humira co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie ≥ PASI 75 utrzymywała się w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie w okresie A, w okresie C byli ponownie losowo przydzielani do grupy otrzymującej produkt Humira 40 mg co drugi tydzień lub placebo przez

dodatkowe 19 tygodni. We wszystkich leczonych grupach, średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 18,9, a wyjściowa ocena PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) wahała się od „umiarkowanej" (53% uczestników) do „ciężkiej" (41%) i „bardzo ciężkiej" (6%).

W badaniu II w łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Humira z metotreksatem i placebo. Pacjenci otrzymywali placebo, metotreksat w dawce początkowej 7,5 mg, zwiększanej następnie do 12. tygodnia tak, że dawka maksymalna wynosiła 25 mg lub produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Brak dostępnych danych porównujących produkt Humira i metotreksat w okresie dłuższym niż 16 tygodni leczenia. U pacjentów otrzymujących metotreksat, którzy wykazali odpowiedź ≥ PASI 50 w 8. i (lub) 12. tygodniu nie zwiększano dawki. We wszystkich leczonych grupach, średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 19,7, a wyjściowa ocena PGA wahała się od „łagodnej" (< 1%) do „umiarkowanej" (48%), „ciężkiej" (46%) i „bardzo ciężkiej" (6%).

Pacjenci uczestniczący we wszystkich badaniach klinicznych fazy II i III w łuszczycy mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym produkt Humira podawano przez co najmniej 108 dodatkowych tygodni.

W badaniach I i II w łuszczycy, pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej (patrz Tabele 11 i 12).

**Tabela 11**
**Badanie I w łuszczycy (REVEAL) - wyniki skuteczności w 16 tygodniu**

| | **Placebo N=398 n (%)** | **Humira 40 mg co drugi tydzień N=814 n (%)** |
|---|---|---|
| **≥ PASI 75**[a] | 26 (6,5) | 578 (70,9)[b] |
| **PASI 100** | 3 (0,8) | 163 (20,0)[b] |
| **PGA: czysta/prawie czysta** | 17 (4,3) | 506 (62,2)[b] |
| [a] Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 obliczano jako współczynnik korygowany dla ośrodków<br>[b] p < 0,001 Humira w porównaniu do placebo | | |

**Tabela 12**
**Badanie I w łuszczycy (CHAMPION) - wyniki skuteczności w 16 tygodniu**

| | **Placebo N=53 n (%)** | **Metotreksat N=110 n (%)** | **Humira 40 mg co drugi tydzień 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: czysta/prawie czysta** | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1)[a, b] |
| [a]p < 0,001 Humira w porównaniu do placebo<br>[b]p < 0,001 Humira w porównaniu do metotreksatu<br>[c]p < 0,01 Humira w porównaniu do placebo<br>[d]p < 0,05 Humira w porównaniu do metotreksatu | | | |

W badaniu I w łuszczycy, u 28% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 i w 33. tygodniu zostali powtórnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w porównaniu do 5% pacjentów kontynuujących leczenie produktem Humira, p < 0,001, wystąpiła „utrata adekwatnej odpowiedzi na

leczenie" (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, co dało odpowiedź < PASI 50 w stosunku do wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili adekwatną odpowiedź na leczenie" po powtórnym losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono ponownie do otwartego badania kontynuacyjnego, 38% (25/66) i 55% (36/66) odzyskało odpowiedź na leczenie PASI 75 po odpowiednio 12 i 24 tygodniach powtórnego leczenia.

Łącznie 233 pacjentów, którzy w 16. i 33. tygodniu wykazali odpowiedź na leczenie PASI 75, otrzymywało produkt Humira przez 52 tygodnie w ramach badania I w łuszczycy, a następnie w otwartym badaniu kontynuacyjnym. U tych pacjentów, po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu otwartym (łącznie 160 tygodni) odsetki odpowiedzi na leczenie PASI 75 i PGA określana jako „czysta" lub „prawie czysta" wynosiły odpowiednio 74,7% i 59,0%. Analiza, w której za nieodpowiadających na leczenie uznano wszystkich tych pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności leczenia albo u których konieczne było znaczne zwiększenie dawki, wykazała że odsetki odpowiedzi PASI 75 i PGA określana jako „czysta" lub „prawie czysta" wynosiły u tych pacjentów odpowiednio 69,6% i 55,7% po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w otwartym badaniu kontynuacyjnym (łącznie 160 tygodni).

U łącznie 347 pacjentów, wykazujących stałą odpowiedź na leczenie, dokonano oceny w okresie zaprzestania leczenia oraz po wznowieniu leczenia w otwartym badaniu kontynuacyjnym. W okresie w którym zaprzestano leczenia, objawy łuszczycy z czasem nawróciły, a mediana czasu do nawrotu objawów choroby (obniżenie oceny PGA do „umiarkowana" lub jeszcze gorszy wynik) wynosiła około 5 miesięcy. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpił pełny nawrót choroby w okresie zaprzestania leczenia. Po 16 tygodniach powtórnego leczenia, odpowiedź ocenianą jako PGA „czysta" lub „prawie czysta" uzyskano łącznie u 76,5% (218/285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego czy doszło do nawrotu objawów w okresie zaprzestania leczenia (69,1% [123/178] pacjentów, u których w okresie zaprzestania leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95/107] pacjentów, u których nie doszło do nawrotu choroby). W okresie powtórnego leczenia obserwowano podobny profil bezpieczeństwa jak przed zaprzestaniem leczenia.

W 16. tygodniu uzyskano istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych (ang. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do placebo (badania I i II) oraz metotreksatu (badanie II). W badaniu I poprawa sumarycznej punktacji składowych dotyczących sprawności fizycznej i psychicznej w kwestionariuszu SF-36 była również istotna w porównaniu do placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym spośród pacjentów, którym zwiększono dawkę z 40 mg co drugi tydzień do 40 mg co tydzień z powodu odpowiedzi PASI mniejszej niż 50%, 26,4% (92/349) i 37,8% (132/349) pacjentów osiągnęło odpowiedź PASI 75 odpowiednio w tygodniu 12 i 24.

W badaniu III w łuszczycy (REACH) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Humira *versus* placebo u 72 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz z łuszczycą dłoni i (lub) stóp. Pacjenci otrzymywali produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 16 tygodni. W 16. tygodniu statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira, osiągnął ocenę PGA „czysta" lub „prawie czysta" dla zmian na dłoniach i (lub) stopach w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio 30,6 % w porównaniu do 4,3% [P=0,014]).

W badaniu IV w łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Humira z placebo u 217 dorosłych pacjentów z łuszczycą paznokci o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci otrzymywali produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni, a następnie leczenie produktem Humira w próbie otwartej przez dodatkowych 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik przebiegu łuszczycy paznokci (ang. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), ogólną ocenę lekarską łuszczycy paznokci

rąk (ang. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (patrz Tabela 13). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. *Body Surface Area*, BSA) zajętą przez zmiany łuszczycowe [BSA ≥ 10% (60% pacjentów) oraz BSA<10% i ≥ 5% (40% pacjentów)] wykazano korzyści leczenia produktem Humira.

**Tabela 13**
**Badanie IV w łuszczycy – wyniki skuteczności w 16, 26 i 52. tygodniu**

| Punkt końcowy | 16. tydzień Kontrolowane placebo | | 26. tydzień Kontrolowane placebo | | 52. tydzień Próba otwarta |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N=108 | Humira 40 mg co drugi tydzień N=109 | Placebo N=108 | Humira 40 mg co drugi tydzień N=109 | Humira 40 mg co drugi tydzień N=80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0[a] | 3,4 | 46,6[a] | 65,0 |
| PGA-F czysta/minimalna oraz poprawa 2. stopnia (%) | 2,9 | 29,7[a] | 6,9 | 48,9[a] | 61,3 |
| Odsetek zmiany w całkowitej ocenie paznokci rąk w skali NAPSI (%) | -7,8 | -44,2 [a] | -11,5 | -56,2[a] | -72,2 |
| [a] p<0,001, Humira *vs.* placebo | | | | | |

Pacjenci leczeni produktem Humira wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika DLQI w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

*Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) u dorosłych*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano u ponad 1 500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) ≥ 220 i ≤ 450] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: badanie I w ChL-C (CLASSIC I) i badanie II w ChL-C (GAIN). W badaniu I w ChL-C, 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg produktu Humira w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu II w ChL-C, 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie infliksymabem lub go nie tolerowali losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg produktu Humira w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie odpowiadały na leczenie wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu III (CHARM) w ChL-C oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu III w ChL-C, 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Odsetki indukcji remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II w ChL-C przedstawiono w Tabeli 14.

**Tabela 14**
**Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie**
**(odsetek pacjentów)**

| | **Badanie I w ChL-C: pacjenci nieleczeni wcześniej infliksymabem** | | | **Badanie II w ChL-C: pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **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. tydzień | | | | | |
| Remisja kliniczna | 12% | 24% | 36%* | 7% | 21%* |
| Odpowiedź kliniczna (CR-100) | 24% | 37% | 49%** | 25% | 38%** |

Wszystkie wartości p są wynikiem porównywania parami odsetków dla produktu Humira w porównaniu do placebo.
* $p < 0,001$
** $p < 0,01$

Podobne odsetki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg zaobserwowano przed upływem 8 tygodni, a zdarzenia niepożądane stwierdzano częściej w grupie otrzymującej dawki 160/80 mg.

W badaniu III w ChL-C, w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Odsetki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 15. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

W 56. tygodniu liczba hospitalizacji w związku z chorobą oraz liczba zabiegów chirurgicznych zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu do placebo.

**Tabela 15**
**Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie**
**(odsetek pacjentów)**

| | **Placebo** | **40 mg Humira co drugi tydzień** | **40 mg Humira co tydzień** |
|---|---|---|---|
| **26. tydzień** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Remisja kliniczna | 17% | 40%* | 47%* |
| Odpowiedź kliniczna (CR-100) | 27% | 52%* | 52%* |
| Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez >= 90 dni[a] | 3% (2/66) | 19% (11/58)** | 15% (11/74)** |
| **56. tydzień** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Remisja kliniczna | 12% | 36%* | 41%* |
| Odpowiedź kliniczna (CR-100) | 17% | 41%* | 48%* |
| Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez >= 90 dni[a] | 5% (3/66) | 29% (17/58)* | 20% (15/74)** |

* $p < 0,001$ dla produktu Humira w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków

** $p < 0,02$ dla produktu Humira w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków
[a] Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące produktem Humira w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo w leczeniu podtrzymującym. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej liczby odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

117/276 pacjentów z badania I w ChL-C oraz 272/777 pacjentów z badań II i III w ChL-C poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata w ramach otwartego leczenia adalimumabem. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano odpowiednio u 102 i 233 pacjentów.

*Jakość życia*

W badaniach I i II w ChL-C, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w kwestionariuszu swoistym dla choroby zapalnej jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących produkt Humira w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano również w 26. i 56. tygodniu w badaniu III w ChL-C w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

*Zapalenie błony naczyniowej oka u dorosłych*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej w dawce 40 mg co drugi tydzień. Dozwolone było jednoczesne podawanie jednego niebiologicznego leku immunosupresyjnego w stałych dawkach.

W badaniu UV I oceniano 217 pacjentów z aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka pomimo leczenia kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 60 mg/dobę). Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 2 tygodnie po przystąpieniu do badania standardową dawkę prednizonu 60 mg/dobę, którą następnie stopniowo zmniejszano zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 15. tygodnia.

W badania UV II oceniano 226 pacjentów z nieaktywną postacią zapalenia błony naczyniowej oka, u których w momencie rozpoczynania badania konieczne było długotrwałe leczenie kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 35 mg/dobę) w celu kontroli objawów choroby. Następnie u pacjentów stopniowo zmniejszano dawki, zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 19. tygodnia.

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był „czas do niepowodzenia leczenia". Niepowodzenie leczenia definiowano stosując wieloskładnikowy wynik leczenia oceniany na podstawie zapalnych zmian siatkówki i naczyniówki i (lub) zapalnych zmian naczyń siatkówki, stopnia wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej (ang. *anterior chamber*, AC), stopnia zmętnienia ciała szklistego (ang. *vitreous haze*, HZ) i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *best corrected visual acuity*, BCVA).

Pacjenci, którzy ukończyli badania UV I i UV II byli kwalifikowani do niekontrolowanego długoterminowego badania kontynuacyjnego o pierwotnie zaplanowanym czasie trwania 78 tygodni.

Pacjentom pozwolono kontynuować leczenie badanym produktem leczniczym po 78. tygodniu, dopóki produkt Humira nie był dla nich dostępny.

*Odpowiedź kliniczna*

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 16). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ produktu Humira na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu do placebo (patrz Rycina 1).

**Tabela 16**
**Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II**

| **Analiza Leczenia** | **N** | **Niepowo-dzenie N (%)** | **Mediana czasu do niepowodzenia (miesiące)** | **HR[a]** | **CI 95% dla HR[a]** | **Wartość *P*[b]** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu w badaniu UV I** | | | | | | |
| Pierwotna analiza (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | -- | -- | -- |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36, 0,70 | < 0,001 |
| **Czas do niepowodzenia leczenia w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu w badaniu UV II** | | | | | | |
| Pierwotna analiza (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NE[c] | 0,57 | 0,39, 0,84 | 0,004 |

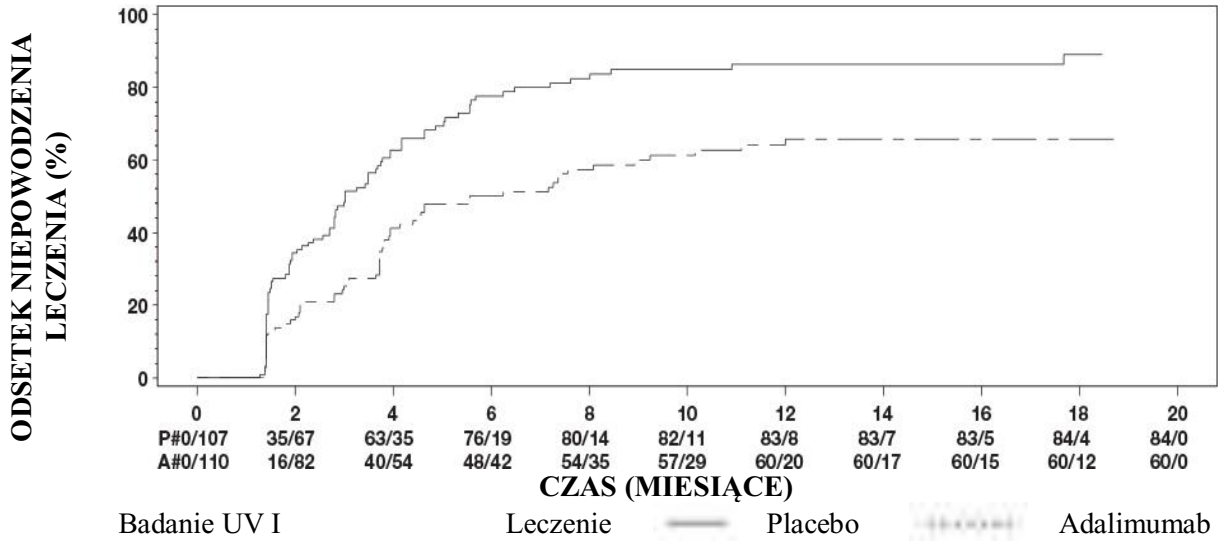
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania z badania.

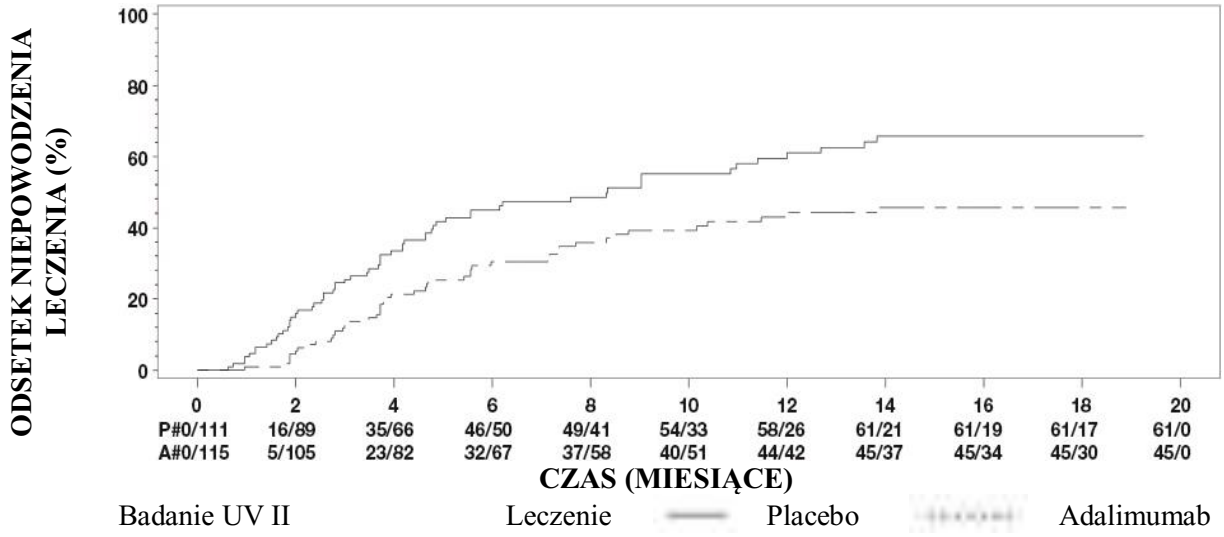
[a] HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.

[b] *P* - wartość dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu *log-rank*.

[c] NE = nieoznaczalne (ang. *not estimable*). Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

**Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w 6. lub po 6. tygodniu (badanie UV I) oraz w 2. lub po 2. tygodniu (badanie UV II)**






Uwaga: P# = Placebo (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów); A# = HUMIRA (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów).

W badaniu UV I statystycznie istotne różnice na korzyść adalimumabu w porównaniu do placebo zaobserwowano dla każdego ze składników niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, ale w przypadku pozostałych składników dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Spośród 424 uczestników niekontrolowanego, długookresowego badania, będącego kontynuacją badań UV I i UV II, 60 uczestników uznano za niespełniających warunków badania (np. z powodu odchyleń lub z powodu powikłań wtórnych retinopatii cukrzycowej, z powodu operacji zaćmy lub witrektomii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie skuteczności. Spośród 364 pozostałych pacjentów, 269 pacjentów, których można było poddać ocenie (74%) otrzymało w fazie otwartej leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji, u 216 (80,3%) stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych, stopień wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej ≤ 0,5+, stopień zmętnienia ciała szklistego ≤ 0,5+) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce ≤ 7,5 mg na dobę oraz u 178 (66,2%) brak aktywności choroby bez stosowania steroidu. W 78. tygodniu, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uległa poprawie lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie o < 5 liter) w 88,6% oczu. Na ogół, dane uzyskane po 78. tygodniu były zgodne z tymi wynikami, ale liczba pacjentów włączonych do badania zmniejszyła się po tym czasie. W sumie, spośród pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu, 18% przerwało udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

*Jakość życia*

Efekty leczenia zgłaszane przez pacjentów dotyczące funkcjonowania związanego z widzeniem mierzono w obydwu badaniach za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. Dane liczbowe były korzystniejsze dla produktu Humira w większości podskal kwestionariusza ze statystycznie istotnymi średnimi różnicami dla ogólnej oceny widzenia, bólu gałki ocznej, widzenia do bliży i zdrowia psychicznego oraz całkowitej oceny w badaniu UV I oraz ogólnej oceny widzenia i zdrowia psychicznego w badaniu UV II. Efekty związane z widzeniem nie przemawiały liczbowo na korzyść produktu Humira w widzeniu barwnym w badaniu UV I oraz w widzeniu barwnym, widzeniu obwodowym i widzeniu do bliży w badaniu UV II.

Immunogenność

Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

U pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 15,8% (27/171) pacjentów leczonych adalimumabem. U pacjentów niestosujących jednocześnie metotreksatu, częstość występowania wynosiła 25,6% (22/86) pacjentów w porównaniu do 5,9% (5/85) pacjentów, gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem. U pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, w wieku od 2 do < 4 lat lub 4 lat i powyżej, o masie ciała < 15 kg, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 7% (1/15) pacjentów. Ten jeden pacjent otrzymywał jednocześnie metotreksat.

U pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 10,9% (5/46) pacjentów leczonych adalimumabem. U pacjentów niestosujących jednocześnie metotreksatu, stwierdzono je u 13,6% (3/22) pacjentów w porównaniu z 8,3% (2/24) pacjentów, gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

Pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w badaniach I, II i III, w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnie badano na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych głównych badaniach klinicznych przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 5,5% (58/1053) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 0,5% (2/370) otrzymujących placebo. U pacjentów nieotrzymujących jednocześnie metotreksatu częstość występowania wynosiła 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 5/38 pacjentów (13%) leczonych adalimumabem 0,8 mg/kg mc. w monoterapii.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 77 z 920 pacjentów (8,4%) leczonych adalimumabem stosowanym w monoterapii.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) otrzymujących długookresowe leczenie adalimumabem w monoterapii, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym odstawienia leczenia, a następnie jego wznowienia, częstość występowania przeciwciał przeciw adalimumabowi po wznowieniu leczenia (11 z 482 pacjentów, 2,3%) była podobna do częstości obserwowanej przed odstawieniem leczenia (11 z 590 pacjentów, 1,9%).

U dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna odsetek powstawania przeciwciał przeciw adalimumabowi u pacjentów otrzymujących adalimumab wynosił 3,3%.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 7 z 269 pacjentów (2,6%).

U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 4,8% (12/249) pacjentów leczonych adalimumabem.

Analizy immunogenności są swoiste dla danego produktu i dlatego nie jest możliwe porównanie ze wskaźnikami obecności przeciwciał podczas stosowania innych produktów.

Dzieci i młodzież

*Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)*

*Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (WMIZS)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w dwóch badaniach klinicznych (pJIA I i II) u dzieci z czynną postacią wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub MIZS o dalszym przebiegu wielostawowym, u których występowały rozmaite typy

początku MIZS [najczęściej seronegatywne (RF-) lub seropozytywne (RF+) zapalenie wielostawowe lub rozszerzająca się postać skąpostawowa].

pJIA I

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupami równoległymi u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej otwartej (ang. *open-label lead in*, OL LI) pacjentów przydzielono do dwóch grup - leczonych MTX (metotreksatem) lub nieleczonych MTX. Pacjenci w grupie nieleczonych MTX, albo nigdy nie byli leczeni MTX, albo zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed podaniem badanego leku. Pacjenci w dalszym ciągu otrzymywali stałe dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i (lub) prednizon (≤ 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg/dobę). W fazie OL LI wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Humira w dawce 24 mg/m$^2$ pc. do maksymalnie 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Podział pacjentów wg wieku oraz dawki minimalnej, mediany dawki i dawki maksymalnej, jaką otrzymywali w fazie OL LI przedstawiono w Tabeli 17.

**Tabela 17**
**Podział pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu, jaką otrzymali w fazie OL LI**

| Grupa wiekowa | Wyjściowa liczba pacjentów n (%) | Dawka minimalna, mediana dawki i dawka maksymalna |
|---|---|---|
| 4 do 7 lat | 31 (18,1) | 10, 20 i 25 mg |
| 8 do 12 lat | 71 (41,5) | 20, 25 i 40 mg |
| 13 do 17 lat | 69 (40,4) | 25, 40 i 40 mg |

Pacjenci wykazujący odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR w 16. tygodniu kwalifikowali się do randomizacji w fazie podwójnie ślepej próby i otrzymywali albo produkt Humira w dawce 24 mg/m$^2$ pc. do maksymalnie 40 mg albo placebo co drugi tydzień przez dodatkowo 32 tygodnie lub do momentu reaktywacji choroby. Kryteria reaktywacji choroby określono jako pogorszenie o ≥ 30% w stosunku do wartości wyjściowych ≥ 3 z 6 kryteriów podstawowych w pediatrycznej skali ACR, ≥ 2 zaatakowanych czynną chorobą stawów lub poprawę o > 30% nie więcej niż w 1 z 6 kryteriów. Po 32 tygodniach lub w momencie reaktywacji choroby, pacjenci kwalifikowali się do włączenia do fazy otwartej będącej kontynuacją badania.

**Tabela 18**
**Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu WMIZS**

| **Grupa** | **MTX** | | **Bez MTX** | |
|---|---|---|---|---|
| **Faza** | | | | |
| OL LI 16 tygodni | | | | |
| Odpowiedź 30 w skali pediatrycznej ACR (n/N) | 94,1% (80/85) | | 74,4% (64/86) | |
| Wyniki skuteczności | | | | |
| Podwójnie zaślepiona 32 tygodnie | Humira/MTX (N = 38) | Placebo/MTX (N = 37) | Humira (N = 30) | Placebo (N = 28) |
| Reaktywacja choroby po zakończeniu okresu 32 tygodni[a] (n/N) | 36,8% (14/38) | 64,9% (24/37)[b] | 43,3% (13/30) | 71,4% (20/28)[c] |
| Mediana czasu do reaktywacji choroby | > 32 tygodnie | 20 tygodni | > 32 tygodnie | 14 tygodni |

[a] Odpowiedzi 30/50/70 w pediatrycznej skali ACR w 48. tygodniu istotnie większe niż u pacjentów otrzymujących placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 16. tygodniu (n = 144), odpowiedzi 30/50/70/90 w pediatrycznej skali ACR utrzymywały się przez okres do sześciu lat w fazie otwartej będącej kontynuacją badania (ang. *open label extension*, OLE) u pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira przez cały okres trwania badania. Ogółem 19 pacjentów (11 w grupie wiekowej 4 do 12 lat w chwili rozpoczęcia leczenia oraz 8 pacjentów w grupie wiekowej 13 do 17 lat w chwili rozpoczęcia leczenia) leczono przez 6 lat lub dłużej.

Na ogół, odpowiedź na leczenie była lepsza i u mniejszej liczby pacjentów stwierdzono przeciwciała, gdy stosowano w skojarzeniu produkt Humira i MTX w porównaniu do produktu Humira w monoterapii. Biorąc pod uwagę te wyniki zaleca się stosowanie produktu Humira w skojarzeniu z MTX lub stosowanie w monoterapii u pacjentów, dla których MTX nie jest odpowiedni (patrz punkt 4.2).

pJIA II

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym u 32 dzieci (w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg) z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wielostawowym MIZS. Pacjenci otrzymywali produkt Humira 24 mg/m$^2$ pc., do maksymalnie 20 mg co drugi tydzień jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym przez co najmniej 24 tygodnie. W okresie badania większość pacjentów przyjmowała równocześnie MTX, a mniej z nich informowało o stosowaniu kortykosteroidów lub NLPZ.

W 12. i 24. tygodniu, gdy zastosowano analizę obserwowanych danych, odsetek odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR wynosił odpowiednio 93,5% i 90,0%. Odsetek uczestników badania, którzy osiągnęli odpowiedź 50/70/90 w pediatrycznej skali ACR w 12. i 24. tygodniu wynosił odpowiednio 90,3%/61,3%/38,7% oraz 83,3%/73,3%/36,7%. Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR) w 24. tygodniu (n=27 z 30 pacjentów), odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR utrzymywała się do 60 tygodni w fazie OLE u pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira przez cały ten okres. Ogółem, 20 uczestników badania leczono przez 60 tygodni lub dłużej.

*Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 46 dzieci (w wieku od 6 do 17 lat), u których rozpoznano umiarkowaną postać zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych. Pacjenci byli losowo przydzielani albo do grupy otrzymującej produkt Humira w dawce 24 mg/m$^2$ pc. do maksymalnie 40 mg albo do grupy otrzymującej placebo; produkty podawano co drugi tydzień przez okres 12 tygodni. Po fazie badania prowadzonej metodą podwójnie zaślepioną nastąpiła faza otwarta (ang. *open-label*, OL), podczas której pacjentom podawano produkt Humira w dawce 24 mg/m$^2$ pc. do maksymalnie 40 mg, co drugi tydzień, podskórnie, przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów (obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i (lub) tkliwość) w okresie od początku badania do tygodnia 12., która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej -88,9%) w grupie otrzymującej produkt Humira w porównaniu z -11,6% (mediana zmiany procentowej -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa pod względem liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów utrzymywała się w fazie OL do 156. tygodnia wyłącznie u 26 z 31 (84%) pacjentów w grupie otrzymującej produkt Humira, którzy pozostali w badaniu. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugorzędowych punktów końcowych, takich jak liczba przyczepów ścięgnistych objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów (ang. *tender joint count*, TJC), liczba obrzękniętych stawów (ang. *swollen joint count*, SJC) oraz odpowiedź 50 i 70 w pediatrycznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak istotna statystycznie.*Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży*

Skuteczność produktu Humira oceniano w randomizowanym kontrolowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym u 114 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu w skali PGA ≥ 4 [definiowana jako ogólna ocena lekarska (ang. *Physician's Global Assessment*) lub zmienione chorobowo > 20% powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area*, BSA) lub zmienione chorobowo > 10% powierzchni ciała z bardzo pogrubiałymi zmianami skórnymi lub wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 lub ≥ 10 z istotnym klinicznie zajęciem twarzy, genitaliów, dłoni i (lub) stóp] niewystarczająco kontrolowaną przy zastosowaniu leczenia miejscowego i helioterapii lub fototerapii.

Pacjenci otrzymywali produkt Humira 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 40 mg), 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 20 mg) lub metotreksat 0,1 – 0,4 mg/kg mc. tygodniowo (do 25 mg). W 16. tygodniu dodatnią odpowiedź, świadczącą o skuteczności (np. PASI 75) wykazało więcej pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie produktem Humira 0,8 mg/kg mc. niż pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie produktem Humira w dawce 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień lub MTX.

**Tabela 19: Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży**
**Wyniki skuteczności w 16 tygodniu**

| | MTX[a] N=37 | Humira 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień N=38 |
|---|---|---|
| PASI 75[b] | 12 (32,4%) | 22 (57,9%) |
| PGA: czysta/prawie czysta[c] | 15 (40,5%) | 23 (60,5%) |
| [a]MTX = metotreksat<br>[b]P=0,027, Humira 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX<br>[c]P=0,083, Humira 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX | | |

U pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie PASI 75 i ocenę PGA „czysta" lub „prawie czysta" zaprzestano leczenia na okres do 36 tygodni i monitorowano ich pod kątem utraty kontroli choroby (tzn. pogorszenia oceny PGA o co najmniej dwa stopnie). Następnie pacjentów powtórnie poddano leczeniu adalimumabem 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień przez dodatkowe 16 tygodni i podczas powtórnego leczenia stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi jak w poprzedniej fazie podwójnie zaślepionej: odpowiedź na leczenie PASI 75 u 78,9% (15 z 19 pacjentów) i ocena PGA „czysta" lub „prawie czysta" u 52,6% (10 z 19 pacjentów).

W fazie otwartej badania, odpowiedzi na leczenie wyrażone PASI 75 i oceną PGA „czysta" lub „prawie czysta" utrzymywały się przez dodatkowe 52 tygodnie bez nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

*Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) u dzieci i młodzieży*

Produkt Humira oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego dawkami ustalonymi w zależności od masy ciała pacjenta (< 40 kg lub ≥ 40 kg) u 192 pacjentów między 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co definiowano jako wartość pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30. Pacjenci musieli wcześniej bez powodzenia otrzymywać standardowe leczenie stosowane w ChL-C [w tym lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący]. Możliwe było również włączenie pacjentów, którzy wcześniej przestali odpowiadać na infliksymab lub wystąpiła u nich nietolerancja infliksymabu.

W próbie otwartej wszyscy pacjenci otrzymali w okresie indukcji dawkę zależną od masy ciała w momencie rozpoczęcia badania: 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu – pacjenci o masie ciała ≥ 40 kg oraz odpowiednio 80 mg i 40 mg – pacjenci o masie ciała < 40 kg.

W 4. tygodniu, pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 w zależności od ich aktualnej masy ciała do jednego z dwóch schematów leczenia podtrzymującego: mała dawka lub standardowa dawka, co przedstawiono w Tabeli 20.

**Tabela 20**
**Schemat leczenia podtrzymującego**

| Masa ciała pacjenta | Mała dawka | Standardowa dawka |
|---|---|---|
| < 40 kg | 10 mg co drugi tydzień | 20 mg co drugi tydzień |
| ≥ 40 kg | 20 mg co drugi tydzień | 40 mg co drugi tydzień |

*Wyniki dotyczące skuteczności*

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 26. tygodniu, co definiowano jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10.

Współczynniki remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w Tabeli 21. Współczynniki zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w Tabeli 22.

**Tabela 21**
**Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży**
**Remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI**

| | **Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień N=93** | **Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień N=95** | **Wartość p*** |
|---|---|---|---|
| **26. tydzień** | | | |
| Remisja kliniczna | 38,7% | 28,4% | 0,075 |
| Odpowiedź kliniczna | 59,1% | 48,4% | 0,073 |
| **52. tydzień** | | | |
| Remisja kliniczna | 33,3% | 23,2% | 0,100 |
| Odpowiedź kliniczna | 41,9% | 28,4% | 0,038 |
| * Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką. | | | |

| Tabela 22<br>Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży<br>Zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok | | | |
|---|---|---|---|
| | **Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień** | **Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień** | **Wartość p[1]** |
| **Zaprzestanie przyjmowania kortykosteroidów** | **N= 33** | **N=38** | |
| 26. tydzień | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| 52. tydzień | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| **Zaprzestanie przyjmowania leków immunomodulujących[2]** | **N=60** | **N=57** | |
| 52. tydzień | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| **Remisja przetok[3]** | **N=15** | **N=21** | |
| 26. tydzień | 46,7% | 38,1% | 0,608 |
| 52. tydzień | 40,0% | 23,8% | 0,303 |

[1] Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.
[2] Jeśli pacjent spełniał kryterium odpowiedzi klinicznej, leczenie immunosupresyjne można było przerwać wyłącznie w 26. tygodniu lub po 26. tygodniu, według uznania badacza.
[3] Definiowane jako zamknięcie wszystkich przetok czynnych w czasie rozpoczynania badania, które obserwowano podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt po rozpoczęciu badania.

W obydwu leczonych grupach, w 26. i 52. tygodniu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie (poprawę) w stosunku do wartości wyjściowych wskaźnika masy ciała i tempa wzrostu.

W obydwu grupach obserwowano również istotną statystycznie i klinicznie poprawę w stosunku do wartości wyjściowych parametrów jakości życia (w tym IMPACT III).

Stu pacjentów (n=100) z badania klinicznego populacji dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długookresowym otwartym badaniu kontynuacyjnym. Po 5 latach leczenia adalimumabem, z 50 pacjentów pozostających w badaniu 74,0% (37/50) nadal było w remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) nadal wykazywało odpowiedź kliniczną wg. wskaźnika PCDAI.

*Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do < 18 lat z czynnym, związanym z MIZS nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab 20 mg (jeśli <30 kg) lub adalimumab 40 mg (jeśli ≥ 30 kg) co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania.

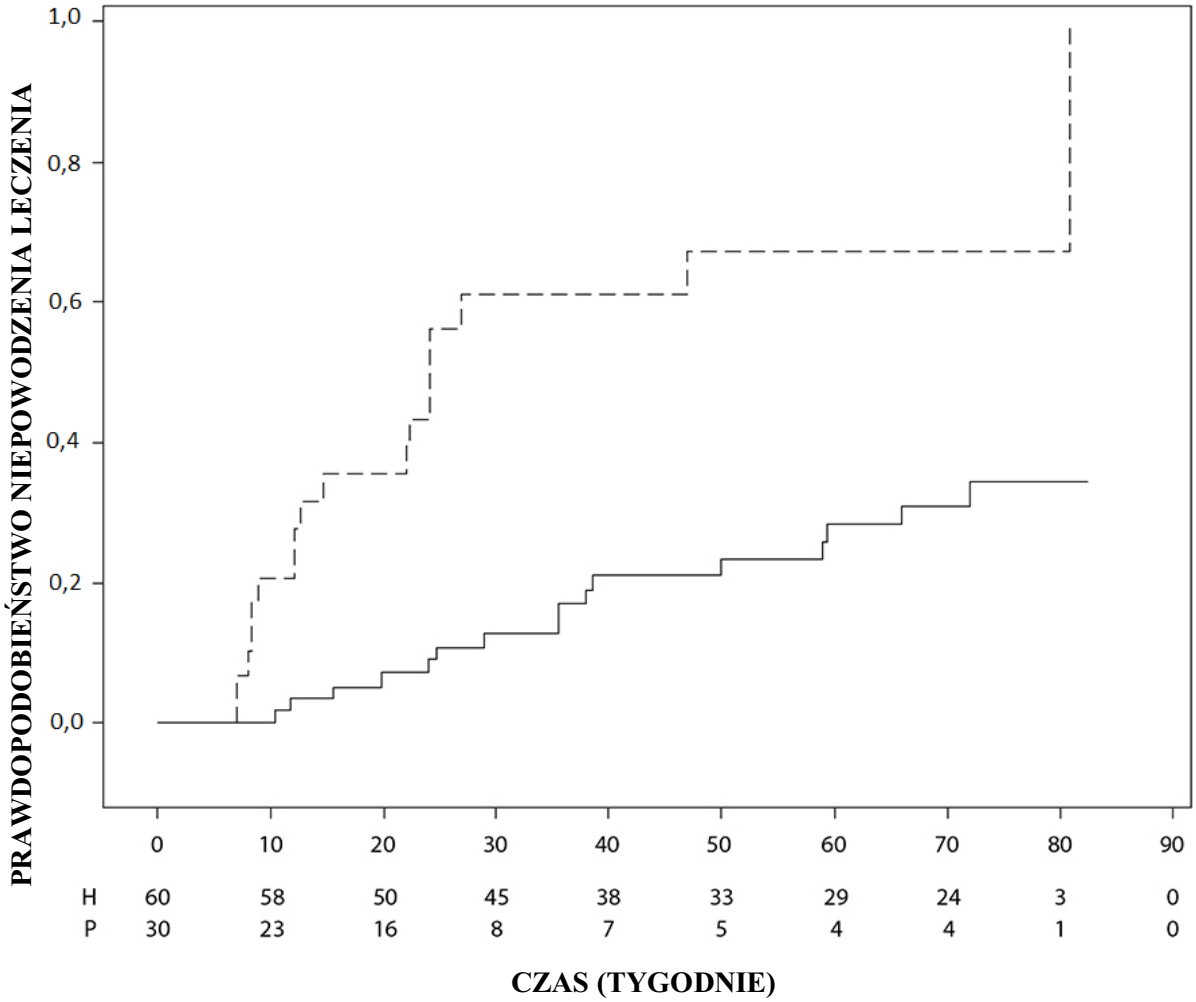
Pierwszorzędowym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia". Kryteriami niepowodzenia leczenia były nasilenie lub utrzymujący się brak poprawy zapalenia oka lub częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie leków oraz przerwanie leczenia na dłuższy okres.

*Odpowiedź kliniczna*

W porównaniu do placebo, adalimumab istotnie wydłużył czas do niepowodzenia leczenia (patrz Rycina 2, p <0,0001 na podstawie testu log-rank). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła

24,1 tygodnie u uczestników badania otrzymujących placebo, a u uczestników leczonych adalimumabem mediany czasu do niepowodzenia leczenia nie można było oszacować, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych uczestników badania. Adalimumab istotnie zmniejszył ryzyko niepowodzenia leczenia o 75% w porównaniu do placebo, jak to wykazał współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR = 0,25 [95% CI: 0,12, 0,49]).

**Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w badaniu klinicznym w zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży**




Uwaga: P = placebo (liczba zagrożonych pacjentów); H = HUMIRA (liczba zagrożonych pacjentów)

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m$^2$ pc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS) w wieku od 4 do 17 lat średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane od 20. do 48. tygodnia) wynosiło 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV - współczynnik zmienności), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów z wielostawowym MIZS w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg, którym podawano adalimumab w dawce 24 mg/m$^2$ pc., średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV),

gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych, po podawaniu dawki 24 mg/m$^2$ pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień, średnie minimalne stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24 tygodniu) wyniosły 8,8 ± 6,6 µg/ml, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 11,8 ± 4,3 µg/ml, gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą), średnie ± SD minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

U pacjentów pediatrycznych z ChL-C o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w próbie otwartej w okresie indukcji dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio w tygodniach 0 i 2, w zależności od masy ciała (40 kg stanowiło punkt odcięcia). W 4. tygodniu pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące dawką standardową (40/20 mg co drugi tydzień) lub małą dawką (20/10 mg co drugi tydzień) w zależności od masy ciała. Średnie (±SD) minimalne stężenia adalimumabu w surowicy (ang. *trough*) osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacjentów ≥ 40 kg (160/80 mg) oraz 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacjentów < 40 kg (80/40 mg).

U pacjentów, którzy pozostali w grupach terapeutycznych, do jakich ich losowo przydzielono, średnie (±SD) minimalne stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły 9,5 ± 5,6 µg/ml w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz 3,5 ± 2,2 µg/ml w grupie otrzymującej małą dawkę. Średnie minimalne stężenia utrzymywały się u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie adalimumabem co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono intensywność dawkowania z podawania co drugi tydzień na podawanie co tydzień, średnie (±SD) stężenia adalimumabu w surowicy w 52. tygodniu wynosiły 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg co tydzień) oraz 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg co tydzień).

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka określano stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i symulację w oparciu o farmakokinetykę w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczyca u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych). Nie ma dostępnych danych o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku < 6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują, że w przypadku nieobecności metotreksatu, dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji układowej.

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży
Na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z WMIZS (pJIA i ERA) stwierdzono związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniami w osoczu, a odpowiedzią PedACR 50. Pozorne stężenie adalimumabu w osoczu dające 50% maksymalnego prawdopodobieństwa odpowiedzi PedACR 50 (EC50) wynosiło 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniem adalimumabu a skutecznością u dzieci i młodzieży z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) stwierdzono dla odpowiedzi PASI 75 i PGA, odpowiednio „czysta" lub „prawie czysta". Odpowiedzi PASI 75 i PGA „czysta" lub „prawie czysta" zwiększały się wraz ze zwiększaniem się stężeń adalimumabu, w obydwu przypadkach przy podobnej pozornej wartości EC50 wynoszącej w przybliżeniu 4,5 µg/ml (95% CI odpowiednio 0,4-47,6 i 1,9-10,5).

Dorośli

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji ($V_{SS}$) wynosiła 5 do 6 l, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, około 2. tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 do 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą, średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 5 µg/ml, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po podaniu dawki nasycającej 80 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 40 mg produktu Humira w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne adalimumabu w surowicy (ang. *trough*) wynoszące około 5,5 µg/ml. Po podaniu dawki nasycającej 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 80 mg produktu Humira w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenie minimalne adalimumabu w surowicy (ang. *trough*) wynoszące około 12 µg/ml. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą 40 mg produktu Humira co drugi tydzień w stanie stacjonarnym obserwowano średnie stężenia minimalne wynoszące około 7 µg/ml.

U dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka po podaniu dawki wysycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 1. tygodnia, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Farmakokinetyczne i farmakokinetyczno/farmakodynamiczne modelowanie i symulacja populacji przewidywały porównywalną ekspozycję na adalimumab i skuteczność u pacjentów leczonych dawką 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z dawką 40 mg co tydzień (w tym dorosłych pacjentów z RZS, HS, WZJG, ChL-C lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChL-C).

Eliminacja

Populacyjne analizy farmakokinetyki uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów chorych na RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu adalimumabu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. *anti-adalimumab antibodies*, AAA)] było niższe u pacjentów z mierzalnym stężeniem AAA.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Nie badano stosowania produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badania genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na małpach makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano ani badań potencjalnego działania rakotwórczego ani standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni oraz powstawanie neutralizujących przeciwciał u gryzoni.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Pojedyncza ampułko-strzykawka może być przechowywana w temperaturze maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni. Strzykawkę należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 14 dni.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Humira 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szkło typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Opakowania zawierają:
- 2 ampułko-strzykawki (0,2 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, wszystko w blistrze.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/256/022

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 września 2003
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 września 2008

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka 0,4 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Każdy wstrzykiwacz 0,4 ml (dawka pojedyncza) zawiera 40 mg adalimumabu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 40 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. (wstrzyknięcie)

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że produkt leczniczy Humira stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

*Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*

Produkt Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na

jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drugs*, DMARDs) okazała się niewystarczająca. Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii, patrz punkt 5.1). Produktu Humira nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

*Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych*

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane (patrz punkt 5.1).

Osiowa spondyloartropatia

*Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)*

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na standardowe leczenie jest niezadowalająca.

*Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK*

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia w postaci zwiększonego stężenia białka C-reaktywnego lub potwierdzonymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Wykazano, że produkt Humira zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów obwodowych mierzoną radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby (patrz punkt 5.1) oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczyca

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS)

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie układowe HS (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i (lub) 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego rodzaju leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u pacjentów u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy jest ono nietolerowane lub, u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt Humira jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą (patrz punkt 4.4). Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać „Kartę Przypominającą dla Pacjenta".

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za właściwe i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować inne stosowane jednocześnie leczenie [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Dawkowanie

*Reumatoidalne zapalenie stawów*

Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Humira należy kontynuować podawanie metotreksatu.

W czasie leczenia produktem Humira można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych. Odnośnie stosowania w skojarzeniu z innymi niż metotreksat lekami modyfikującymi przebieg choroby, patrz punkty 4.4 i 5.1.

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania adalimumabu do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy ponownie rozważyć czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Przerwanie podawania leku*

Może być konieczne przerwanie podawania leku, np. przed zabiegiem chirurgicznym lub jeśli wystąpi ciężkie zakażenie.

Z dostępnych danych wynika, że wznowienie podawania produktu Humira, po uprzednim zaprzestaniu leczenia przez 70 dni lub dłużej spowodowało taką samą odpowiedź kliniczną, a profil bezpieczeństwa był podobny jak w okresie przed przerwaniem podawania leku.

*Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczycowe zapalenie stawów*

Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy ponownie rozważyć, czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

*Łuszczyca*

Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Po upływie 16 tygodni, u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. U pacjenta z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem produktu Humira 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1). Jeśli osiągnie się wystarczającą odpowiedź na leczenie dawką 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień, dawkę można następnie zmniejszyć do 40 mg co drugi tydzień.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych*

Zalecany schemat dawkowania produktu Humira u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) to początkowo 160 mg w 1. dniu (podawane jako cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. dniu (jako dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg podawane jednego dnia). Dwa tygodnie później (29. dzień) należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Humira można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Humira pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjenta, u którego w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

W przypadku przerwania leczenia, można powtórnie zastosować produkt Humira 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1).

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Choroba Leśniowskiego-Crohna*

Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (podawane jako cztery wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a następnie 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po leczeniu indukcyjnym, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Humira, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Humira. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.

U niektórych pacjentów, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

U niektórych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego*

Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie leczenia indukcyjnego u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (podawane jako cztery wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni) oraz 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg jednego dnia). Po leczeniu indukcyjnym, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Podczas leczenia podtrzymującego, można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.

U niektórych pacjentów, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień lub 80 mg produktu Humira co drugi tydzień.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj osiąga się w ciągu 2 – 8 tygodni leczenia. Nie należy kontynuować leczenia produktem Humira u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Zapalenie błony naczyniowej oka*

Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Doświadczenie w rozpoczynaniu leczenia wyłącznie produktem Humira jest ograniczone. Leczenie produktem Humira można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Humira, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Specjalne populacje

<u>Pacjenci w podeszłym wieku</u>

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Nie badano stosowania produktu Humira w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

*Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*

*Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów u pacjentów w wieku od 2 lat*

Zalecana dawka produktu Humira u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w wieku od 2 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 1).Produkt Humira podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

**Tabela 1. Dawka produktu Humira u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów**

| Masa ciała pacjenta | Schemat dawkowania |
|---|---|
| 10 kg do < 30 kg | 20 mg co drugi tydzień |
| ≥ 30 kg | 40 mg co drugi tydzień |

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Stosowanie produktu Humira u pacjentów w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych*

Zalecana dawka produktu Humira u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wieku od 6 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 2). Produkt Humira podaje się co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

**Tabela 2. Dawka produktu Humira u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych**

| Masa ciała pacjenta | Schemat dawkowania |
|---|---|
| 15 kg do < 30 kg | 20 mg co drugi tydzień |
| ≥ 30 kg | 40 mg co drugi tydzień |

Produktu Humira nie badano u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych w wieku poniżej 6 lat.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Łuszczycowe zapalenie stawów i osiowa spondyloartropatia, w tym zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa*

Stosowanie produktu Humira u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów.

*Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży*

Zalecana dawka produktu Humira u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) w wieku od 4 do 17 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 3). Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

**Tabela 3. Dawka produktu Humira u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą)**

| Masa ciała pacjenta | Schemat dawkowania |
|---|---|
| 15 kg do < 30 kg | Dawka początkowa 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 20 mg podawane co drugi tydzień |
| ≥ 30 kg | Dawka początkowa 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podawane co drugi tydzień |

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż 16 tygodni u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Jeśli wskazane jest powtórne leczenie produktem Humira, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania i czasu trwania leczenia.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Humira u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) oceniano przez średnio 13 miesięcy.

Stosowanie produktu Humira u pacjentów w wieku poniżej 4 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży (w wieku od 12 lat, o masie ciała co najmniej 30 kg)*

Nie ma badań klinicznych produktu Humira u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Dawkowanie produktu Humira u tych pacjentów ustalono na podstawie modelowania farmakokinetyki i symulacji (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu Humira to 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień, podawane we wstrzyknięciu podskórnym.

U pacjentów w wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na produkt Humira w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Humira można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Humira pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjenta, u którego w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

W przypadku przerwania leczenia, można powtórnie zastosować produkt Humira, jeśli to wskazane.

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długookresową terapią (patrz dane dotyczące dorosłych pacjentów w punkcie 5.1).

Stosowanie produktu Humira u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży*

Zalecana dawka produktu Humira u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, w wieku od 6 do 17 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 4). Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

**Tabela 4. Dawka produktu Humira u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna**

| **Masa ciała pacjenta** | **Dawka indukcyjna** | **Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia** |
|---|---|---|
| < 40 kg | • 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu<br><br>Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania:<br>• 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu | 20 mg co drugi tydzień |
| ≥ 40 kg | • 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu<br><br>Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania:<br>• 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu | 40 mg co drugi tydzień |

U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, może być korzystne zwiększenie dawkowania:
- < 40 kg: 20 mg co tydzień
- ≥ 40 kg: 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie do 12. tygodnia.

Stosowanie produktu Humira u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży*

Zalecana dawka produktu Humira u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w wieku od 6 do 17 lat, ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 5). Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

**Tabela 5. Dawka produktu Humira u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego**

| Masa ciała pacjenta | Dawka indukcyjna | Dawka podtrzymująca, począwszy od 4. tygodnia* |
|---|---|---|
| < 40 kg | • 80 mg w 0. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu) oraz<br>• 40 mg w 2. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 40 mg) | • 40 mg co drugi tydzień |
| ≥ 40 kg | • 160 mg w 0. tygodniu (podawane jako cztery wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu lub jako dwa wstrzyknięcia 40 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach) oraz<br>• 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 40 mg w jednym dniu) | • 80 mg co drugi tydzień |

* Pacjenci pediatryczni, którzy ukończyli 18 lat podczas leczenia produktem Humira, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką podtrzymującą.

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż 8 tygodni u pacjentów, którzy nie wykazali oznak odpowiedzi na leczenie w tym okresie.

Stosowanie produktu Humira u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży*

Zalecana dawka produktu Humira u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka, w wieku od 2 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 6). Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

W zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży nie ma doświadczenia w leczeniu produktem Humira bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

**Tabela 6. Dawka produktu Humira u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka**

| Masa ciała pacjenta | Schemat dawkowania |
|---|---|
| < 30 kg | 20 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem |
| ≥ 30 kg | 40 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem |

Rozpoczynając leczenie produktem Humira, dawkę nasycającą 40 mg u pacjentów < 30 kg lub 80 mg u pacjentów ≥ 30 kg można podać jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawki nasycającej produktu Humira u dzieci w wieku < 6 lat (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktu Humira u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Sposób podawania

Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Produkt Humira jest dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach.

**4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

**4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego dokładnie monitorować w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Humira. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Humira nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem Humira (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne).*

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Humira wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Humira należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Humira u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub w stanach, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych.

*Ciężkie zakażenia*

U pacjentów otrzymujących produkt Humira zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, lub inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i pneumocystoza.

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, septyczne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

*Gruźlica*

U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej jak i nieczynnej („utajonej") gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w „Karcie Przypominającej dla Pacjenta". Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Humira (patrz punkt 4.3).

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

W przypadku podejrzewania utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Humira, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Humira, należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia gruźlicy pomimo ujemnego wyniku badania w kierunku gruźlicy oraz u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych produktem Humira wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie leczenia produktem Humira ponownie rozwinęła się gruźlica.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem Humira lub po jego zakończeniu.

*Inne zakażenia oportunistyczne*

U pacjentów otrzymujących produkt Humira obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Humira. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia pacjentów będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego oraz chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Humira, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano niecięższe reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu produktu Humira. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Humira nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą wysoce aktywną chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia ≤ 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania produktu Humira wystąpiły u młodych dorosłych pacjentów leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu Humira. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Humira (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie produktem Humira po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Humira. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla (patrz punkt 4.8).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom przesiewowym w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Humira zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Humira należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Humira u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokom oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Humira.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni produktem Humira mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Humira u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Humira jest przeciwwskazana w umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Humira u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Procesy autoimmunologiczne

Leczenie produktem Humira może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Humira na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Humira u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Humira (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Humira jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Humira należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących produkt Humira jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Humira nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych produktem Humira pacjentów powyżej 65 r.ż. (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 r.ż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia” powyżej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 40 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie produktu Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy produkt Humira podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie produktu Humira bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Humira i anakinry (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF”).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Humira i abataceptu (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF”).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Humira.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2 100) prospektywnie rejestrowanych ciąż narażonych na adalimumab, zakończonych żywym urodzeniem ze znanym zakończeniem, w tym ponad 1 500 ciąż narażonych w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Do prospektywnych rejestrów kohortowych włączono 257 kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) leczonych adalimumabem przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChLC nieleczonych adalimumabem. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z poważną wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego, żywego noworodka z poważną wadą wrodzoną wynosił 6/69 (8,7%) u kobiet z RZS leczonych adalimumabem i 5/74 (6,8%) u nieleczonych kobiet z RZS (nieskorygowany OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) oraz 16/152 (10,5%) u kobiet z ChLC leczonych adalimumabem i 3/32 (9,4%) u nieleczonych kobiet z ChLC (nieskorygowany OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Skorygowany OR (uwzględniający różnice początkowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChLC. Dla drugorzędowych punktów końcowych samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, poważnych lub oportunistycznych zakażeń, nie było wyraźnej różnicy między kobietami leczonymi a nieleczonymi adalimumabem, nie zgłaszano także martwych urodzeń oraz nowotworów. Na interpretację danych mogą mieć wpływ ograniczenia metodologiczne badania, w tym mała wielkość próby oraz brak randomizacji.

W badaniu toksyczności rozwojowej prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Niekliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu nie są dostępne (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNFα, adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Adalimumab należy stosować w okresie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Adalimumab może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt, których matki leczono w okresie ciąży adalimumabem. W wyniku tego, u niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone dane opublikowane w literaturze wskazują, że adalimumab przenika do mleka ludzkiego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku ludzkim w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie, białka immunoglobuliny G ulegają wewnątrzjelitowej proteolizie i mają małą biodostępność. Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym produkt Humira może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak przedklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Humira może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu produktu Humira wystąpić mogą zawroty głowy i pogorszenie widzenia (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Produkt Humira badano u 9 506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub dłużej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych brało udział 6 089 pacjentów otrzymujących produkt Humira oraz 3 801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla pacjentów przyjmujących produkt Humira i 5,4% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych produktu Humira. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak Humira, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym).

Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

Na ogół, częstość występowania i typ działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W Tabeli 7 poniżej, działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach. Gwiazdka (*) w kolumnie „Klasyfikacja układów i narządów” oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

**Tabela 7**
**Działania niepożądane**

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze* | Bardzo często | Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki) |
| | Często | Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa),<br>zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit),<br>zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec),<br>zakażenia ucha,<br>zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów),<br>zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy),<br>zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek),<br>zakażenia grzybicze,<br>zakażenia stawów |
| | Niezbyt często | Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych),<br>zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie *Mycobacterium avium complex*),<br>zakażenia bakteryjne,<br>zakażenia oka,<br>zapalenie uchyłków[1)] |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)* | Często | Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy),<br>nowotwór łagodny |
| | Niezbyt często | Chłoniak**,<br>nowotwór narządów litych (w tym rak piersi, rak płuc i rak gruczołu tarczowego),<br>czerniak** |
| | Rzadko | Białaczka[1)] |
| | Częstość nieznana | Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy[1)],<br>rak z komórek Merkla (neuroendokrynny nowotwór złośliwy skóry)[1)],<br>mięsak Kaposiego |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego* | Bardzo często | Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza),<br>niedokrwistość |
| | Często | Leukocytoza,<br>zmniejszenie liczby płytek krwi |
| | Niezbyt często | Samoistna plamica małopłytkowa |
| | Rzadko | Pancytopenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego* | Często | Nadwrażliwość,<br>alergie (w tym alergia sezonowa) |
| | Niezbyt często | Sarkoidoza[1)],<br>zapalenie naczyń |
| | Rzadko | Anafilaksja[1)] |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często | Zwiększenie stężenia lipidów |
| | Często | Hipokaliemia,<br>zwiększenie stężenia kwasu moczowego,<br>nieprawidłowe stężenie sodu we krwi,<br>hipokalcemia,<br>hiperglikemia,<br>hipofosfatemia,<br>odwodnienie |
| Zaburzenia psychiczne | Często | Zmiany nastroju (w tym depresja),<br>niepokój,<br>bezsenność |
| Zaburzenia układu nerwowego* | Bardzo często | Bóle głowy |
| | Często | Parestezje (w tym niedoczulica),<br>migrena,<br>ucisk korzenia nerwowego |
| | Niezbyt często | Udar mózgu[1)],<br>drżenia mięśniowe.<br>neuropatia |
| | Rzadko | Stwardnienie rozsiane,<br>zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo)[1)] |
| Zaburzenia oka | Często | Pogorszenie widzenia,<br>zapalenie spojówek,<br>zapalenie powiek,<br>obrzęk oka |
| | Niezbyt często | Podwójne widzenie |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Często | Zawroty głowy |
| | Niezbyt często | Głuchota,<br>szumy uszne |
| Zaburzenia serca* | Często | Tachykardia |
| | Niezbyt często | Zawał mięśnia sercowego[1)],<br>zaburzenia rytmu serca,<br>zastoinowa niewydolność serca |
| | Rzadko | Zatrzymanie akcji serca |
| Zaburzenia naczyniowe | Często | Nadciśnienie tętnicze,<br>zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca,<br>krwiak |
| | Niezbyt często | Tętniak aorty,<br>niedrożność naczyń tętniczych,<br>zakrzepowe zapalenie żył |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* | Często | Astma,<br>duszność,<br>kaszel |
| | Niezbyt często | Zator tętnicy płucnej[1)],<br>śródmiąższowa choroba płuc,<br>przewlekła obturacyjna choroba płuc,<br>zapalenie płuc (*pneumonitis*),<br>wysięk opłucnowy[1)] |
| | Rzadko | Zwłóknienie płuc[1)] |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | Bóle brzucha,<br>nudności i wymioty |
| | Często | Krwotok z przewodu pokarmowego,<br>dyspepsja,<br>choroba refluksowa przełyku,<br>zespół suchości |
| | Niezbyt często | Zapalenie trzustki,<br>utrudnienie połykania,<br>obrzęk twarzy |
| | Rzadko | Perforacja jelita[1)] |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* | Bardzo często | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |
| | Niezbyt często | Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa,<br>stłuszczenie wątroby, |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | | zwiększenie stężenia bilirubiny |
| | Rzadko | Zapalenie wątroby,<br>reaktywacja zapalenia wątroby typu B[1)],<br>autoimmunologiczne zapalenie wątroby[1)] |
| | Częstość nieznana | Niewydolność wątroby[1)] |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka) |
| | Często | Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczyca krostkowa dłoni i stóp)[1)],<br>pokrzywka,<br>siniaczenie (w tym plamica),<br>zapalenie skóry (w tym wyprysk),<br>łamliwość paznokci,<br>nadmierne pocenie się,<br>łysienie[1)],<br>świąd |
| | Niezbyt często | Poty nocne,<br>blizna |
| | Rzadko | Rumień wielopostaciowy[1)],<br>zespół Stevensa-Johnsona[1)],<br>obrzęk naczynioruchowy[1)],<br>zapalenie naczyń skóry[1)],<br>liszajowate zmiany skórne[1)] |
| | Częstość nieznana | Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego[1)] |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często | Bóle mięśniowo-szkieletowe |
| | Często | Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi) |
| | Niezbyt często | Rabdomioliza<br>toczeń rumieniowaty układowy |
| | Rzadko | Zespół toczniopodobny[1)] |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Często | Zaburzenia czynności nerek,<br>krwiomocz |
| | Niezbyt często | Oddawanie moczu w nocy |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Niezbyt często | Zaburzenia erekcji |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* | Bardzo często | Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia) |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | Często | Bóle w klatce piersiowej,<br>obrzęki,<br>gorączka[1)] |
| | Niezbyt często | Zapalenie |
| Badania diagnostyczne* | Często | Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji),<br>dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA),<br>zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi |
| | Częstość nieznana | Zwiększenie masy ciała[2)] |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Często | Zaburzenia gojenia |

* dodatkowe informacje znaleźć można w punktach 4.3, 4.4 i 4.8
** w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby
[1)] w tym dane ze zgłoszeń spontanicznych
[2)] W okresie leczenia trwającego 4-6 miesięcy w przypadku adalimumabu średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowej wynosiła 0,3-1,0 kg we wskazaniach do stosowania u osób dorosłych, a w przypadku placebo (minus) -0,4-0,4 kg. W długotrwałych badaniach przedłużonych ze średnim czasem narażenia wynoszącym około 1-2 lat i bez grupy kontrolnej, obserwowano też zwiększenie masy ciała o 5-6 kg, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Mechanizm warunkujący to działanie nie jest w pełni wyjaśniony, ale może mieć związek z przeciwzapalnym działaniem adalimumabu.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

U pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych leczonych produktem Humira raz w tygodniu profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Humira.

Zapalenie błony naczyniowej oka

U pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka leczonych produktem Humira co drugi tydzień profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Humira.

Opis wybranych działań niepożądanych

*Odczyny w miejscu wstrzyknięcia*

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, u 12,9% pacjentów leczonych produktem Humira wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia [rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk] w porównaniu do 7,2% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu leczniczego.

*Zakażenia*

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, współczynnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 1,46 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zapalenie części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie produktu Humira po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Humira i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych produktu Humira u dorosłych i dzieci, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydioidomykoza, pneumocystoza, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem uaktywnienia się utajonego procesu chorobowego.

*Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne*

Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 249 pacjentów pediatrycznych podczas badań klinicznych produktu Humira u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych), gdzie ekspozycja wynosiła 655,6 pacjentolat. Ponadto, nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 192 pacjentów podczas badań klinicznych produktu Humira u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna, gdzie narażenie wynosiło 498,1 pacjentolat. W badaniu klinicznym produktu Humira u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 77 pacjentów przy ekspozycji wynoszącej 80,0 pacjentolat. W badaniu klinicznym produktu Humira u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 93 pacjentów przy ekspozycji wynoszącej 65,3 pacjentolat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów pediatrycznych podczas badania klinicznego produktu Humira u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie ekspozycja wynosiła 58,4 pacjentolat.

W czasie kontrolowanych części głównych badań klinicznych produktu Humira trwających co najmniej 12 tygodni, u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4, 10,5) na 1 000 pacjentolat u 5 291 pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1 000 pacjentolat u 3 444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 3,8 miesiąca u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0, 13,0) na 1 000 pacjentolat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4, 5,4) na 1 000 pacjentolat u pacjentów leczonych produktem Humira i 0,6 (0,1, 4,5) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1 000 pacjentolat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie kontrolowane części tych badań klinicznych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte, będące ich kontynuacją, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6 427 pacjentów i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1 000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1 000 pacjentolat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1 000 pacjentolat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003 do grudnia 2010, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany spontanicznie współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosi około 2,7 na 1 000 pacjentolat. Zgłaszane spontanicznie współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1 000 pacjentolat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o rzadkich przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

*Autoprzeciwciała*

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwciał (badanie I-V). W tych badaniach klinicznych, u 11,9% pacjentów leczonych produktem Humira i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3 441 leczonych produktem Humira, we wszystkich badaniach stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów, pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III produktu Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górna grania normy (GGN) wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych produktem Humira i 1,6% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III produktu Humira u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, oraz u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych, odnotowano zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN u 6,1% pacjentów leczonych produktem Humira i 1,3% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze. W większości przypadków zwiększenie aktywności AlAT obserwowano podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu. W badaniu klinicznym fazy III produktu Humira u pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, nie odnotowano zwiększenia aktywności AlAT ≥ 3 x GGN.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III produktu Humira u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 52 tygodni zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych produktem Humira i 0,9% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu fazy III produktu Humira u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch schematów dawkowania podtrzymującego, ustalonego w zależności od masy ciała pacjenta, następującego po indukcji zależnymi od masy ciała dawkami. W czasie do 52 tygodni leczenia, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 2,6% (5/192) pacjentów, z których 4 wyjściowo otrzymywało jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III produktu Humira u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą), gdzie okres kontrolny trwał od 12 do 24 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych produktem Humira i 1,8% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu klinicznym fazy III produktu Humira u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN.

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu Humira (dawki początkowe 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu, a następnie począwszy od 4. tygodnia 40 mg co tydzień) u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w okresie kontrolnym trwającym od 12 do 16 tygodnia zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 0,3% pacjentów leczonych produktem Humira i 0,6% pacjentów leczonych produktem porównawczym.

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu Humira (dawka początkowa 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień) u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka w okresie do 80 tygodni z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni i 105,0 dni odpowiednio u pacjentów leczonych produktem Humira i pacjentów leczonych produktem porównawczym, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych produktem Humira i 2,4% pacjentów leczonych produktem porównawczym.

W kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III produktu Humira u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N=93), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień (N=31) i dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień (N=32), podawanych po dawkach indukcyjnych zależnych od masy ciała wynoszących 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N=63) lub po dawkach indukcyjnych 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N=30), zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 1,1% (1/93) pacjentów.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach pacjenci ze zwiększoną aktywnością AlAT nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednakże, po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, takich jak zapalenie wątroby, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych, obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami w związku z leczeniem skojarzonym produktem Humira i azatiopryną/6-merkaptopuryną w porównaniu do stosowania produktu Humira w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc., to jest w przybliżeniu 15 razy więcej niż zalecana dawka.

# 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α). Kod ATC: L04AB04

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość $IC_{50}$ wynosi 0,1-0,2 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu produktem Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia [białko C-reaktywne (CRP) i odczyn Biernackiego (OB)] oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu produktu Humira zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych produktem Humira zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego stanu zapalnego.

Po leczeniu produktem Humira obserwowano także szybkie obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna stwierdzono zmniejszenie liczby komórek charakteryzujących się ekspresją wskaźników stanu zapalnego w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF-α. Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)*

W badaniach klinicznych produkt Humira oceniono u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Humira oceniono w pięciu randomizowanych podwójnie zaślepionych badaniach z udziałem grup kontrolnych. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 120 miesięcy. Ból w miejscu wstrzyknięcia produktu Humira 40 mg/0,4 ml oceniano w dwóch randomizowanych dwuokresowych badaniach w układzie krzyżowym z czynną substancją porównawczą pojedynczo zaślepionych.

W badaniu I w RZS oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i u których dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 10 do 25 mg

raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg produktu Humira lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II w RZS oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Podawano im produkt Humira w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień naprzemiennie z placebo w pozostałych tygodniach lub produkt Humira co tydzień przez 26 tygodni; placebo podawano co tydzień przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków modyfikujących przebieg choroby.

W badaniu III w RZS oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat, u których metotreksat w dawce 12,5 do 25 mg był nieskuteczny lub pacjenci nie tolerowali metotreksatu w dawce 10 mg co tydzień. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg produktu Humira co tydzień przez 52. tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg produktu Humira co drugi tydzień naprzemiennie z wstrzyknięciami placebo w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia, 457 pacjentów włączono do fazy otwartej będącej kontynuacją tego badania, w której produkt Humira 40 mg/MTX podawano co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

W badaniu IV w RZS u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci, albo nigdy nie przyjmowali innych leków modyfikujących przebieg choroby, albo mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej 40 mg produktu Humira lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu V w RZS oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia produktem Humira 40 mg co drugi tydzień i metotreksatem, produktem Humira 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii, w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po zakończeniu pierwszych 104 tygodni leczenia, 497 pacjentów włączono do fazy otwartej, będącej kontynuacją tego badania, w której 40 mg produktu Humira podawano co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

W badaniach VI i VII w RZS oceniano po 60 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat. Pacjenci włączeni do badań, albo aktualnie stosowali produkt Humira 40 mg/0,8 ml i oceniali średnie nasilenie bólu w miejscu wstrzyknięcia na co najmniej 3 cm [w wizualnej skali analogowej VAS (ang. *visual analogue scale*, VAS) 0-10 cm] lub nie byli uprzednio leczeni lekami biologicznymi i rozpoczynali leczenie produktem Humira 40 mg/0,8 ml. W wyniku randomizacji pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę produktu Humira 40 mg/0,8 ml lub produktu Humira 40 mg/0,4 ml, a następnie odwrotne stężenie jako kolejną dawkę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III w RZS oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu V w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach III i V w RZS w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu III w RZS były również zmiany

w jakości życia. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu VI i VII w RZS było nasilenie bólu w miejscu wstrzyknięcia bezpośrednio po wstrzyknięciu mierzone w skali VAS 0-10 cm.

*Odpowiedź w skali ACR*

W badaniach I, II i III w RZS odsetek pacjentów leczonych produktem Humira, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w Tabeli 8.

**Tabela 8**
**Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)**

| Odpowiedź | Badanie I w RZS[a]** | | Badanie II w RZS[a]** | | Badanie III w RZS[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 miesięcy | 13,3% | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 12 miesięcy | NA | NA | NA | NA | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 | | | | | | |
| 6 miesięcy | 6,7% | 52,4% | 8,2% | 22,1% | 9,5% | 39,1% |
| 12 miesięcy | NA | NA | NA | NA | 9,5% | 41,5% |
| ACR 70 | | | | | | |
| 6 miesięcy | 3,3% | 23,8% | 1,8% | 12,4% | 2,5% | 20,8% |
| 12 miesięcy | NA | NA | NA | NA | 4,5% | 23,2% |

[a] Badanie I w RZS w 24. tygodniu, badanie II w RZS w 26. tygodniu, badanie III w RZS w 24. i 52. tygodniu
[b] 40 mg produktu Humira podawane co drugi tydzień
[c] MTX = metotreksat
NA = nie dotyczy
**p < 0,01, Humira w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV w RZS wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR [liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, wskaźnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)] poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III w RZS poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

W fazie otwartej, będącej kontynuacją badania III w RZS, u większości pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie w skali ACR, odpowiedź ta utrzymywała się podczas obserwacji prowadzonej przez okres do 10 lat. 114 z 207 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Humira 40 mg co drugi tydzień kontynuowało leczenie przez 5 lat. Spośród nich, u 86 pacjentów (75,4%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 72 pacjentów (63,2%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 41 pacjentów (36%) – odpowiedź 70 w skali ACR. 81 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Spośród nich, u 64 pacjentów (79,0%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 56 pacjentów (69,1%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 43 pacjentów (53,1%) – odpowiedź 70 w skali ACR.

W badaniu IV w RZS odpowiedź 20 w skali ACR u pacjentów leczonych produktem Humira plus standardowe leczenie była istotnie statystycznie lepsza niż u pacjentów otrzymujących placebo plus standardowe leczenie (p < 0,001).

W badaniach I-IV w RZS pacjenci leczeni produktem Humira w porównaniu do grupy otrzymującej placebo osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu V w RZS z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i produkt Humira w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 9).

**Tabela 9**
**Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V w RZS**
**(odsetek pacjentów)**

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

p[a] - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.
p[b] - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.
p[c] - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W fazie otwartej, będącej kontynuacją badania V w RZS, odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. Z 542 pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień, 170 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Z tych pacjentów, 154 pacjentów (90,6%) wykazało odpowiedź 20 w skali ACR, 127 pacjentów (74,7%) wykazało odpowiedź 50 w skali ACR i 102 pacjentów (60%) wykazało odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej [DAS28 (CRP) < 2,6] w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira w monoterapii. Leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ($p < 0,001$) i produktu Humira w monoterapii ($p < 0,001$) w odniesieniu do uzyskania małej aktywności choroby u pacjentów z niedawno rozpoznanym umiarkowanym do ciężkiego reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna ($p = 0,447$). Z 342 uczestników badania, którym pierwotnie przydzielono leczenie produktem Humira w monoterapii lub leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem, a następnie włączono ich do otwartego badania kontynuacyjnego, 171 uczestników zakończyło trwające 10 lat leczenie produktem Humira. Spośród nich, jak poinformowano, 109 (63,7%) uczestników pozostawało w fazie remisji po 10 latach.

*Odpowiedź radiologiczna*

W badaniu III w RZS, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych produktem Humira wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. *Total Sharp Score*, TSS) i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni produktem Humira i metotreksatem wykazali w badaniu

radiologicznym istotnie mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 10).

W fazie otwartej, będącej kontynuacją badania III w RZS zmniejszenie szybkości postępu uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 8 i 10 lat w tej podgrupie pacjentów. Po 8 latach, 81 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Humira 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie. Spośród tych pacjentów 48 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach, 79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Humira 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie. Spośród tych pacjentów 40 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w mTSS wynoszącą 0,5 lub mniej.

**Tabela 10**
**Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III w RZS**

| | Placebo/ MTX[a] | Humira/MTX 40 mg co drugi tydzień | Placebo/MTX-Humira/MTX (95% przedział ufności[b]) | Wartość p |
|---|---|---|---|---|
| Całkowita skala Sharpa | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4, 3,8) | < 0,001[c] |
| Skala oceny nadżerek | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9, 2,2) | < 0,001 |
| Skala oceny ZSS[d] | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3, 1,4) | 0,002 |

[a] MTX = metotreksat
[b] 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i produktem Humira
[c] na podstawie analizy rang
[d] ZSS = zwężenie szpar stawowych

W badaniu V w RZS, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz Tabela 11).

**Tabela 11**
**Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V w RZS**

| | MTX n=257 (95% przedział ufności) | Humira n=274 (95% przedział ufności) | Humira/MTX n=268 (95% przedział ufności) | Wartość p[a] | Wartość p[b] | Wartość p[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Całkowita skala Sharpa | 5,7 (4,2-7,3) | 3,0 (1,7-4,3) | 1,3 (0,5-2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Skala oceny nadżerek | 3,7 (2,7-4,7) | 1,7 (1,0-2,4) | 0,8 (0,4-1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| Skala oceny ZSS | 2,0 (1,2-2,8) | 1,3 (0,5-2,1) | 0,5 (0-1,0) | < 0,001 | 0,0037 | 0,151 |

p[a] - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.
p[b] - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.
p[c] - Wartość p z porównania parami przy użyciu testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia, odsetek pacjentów bez postępu choroby (zmiana wartości wyjściowej zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa ≤ 0,5) był istotnie większy w przypadku leczenia

skojarzonego produktem Humira i metotreksatem (odpowiednio 63,8% i 61,2%) w porównaniu do stosowania metotreksatu w monoterapii (odpowiednio 37,4% i 33,5%, p < 0,001) i produktu Humira w monoterapii (odpowiednio 50,7%, p < 0,002 i 44,5%, p < 0,001).

W fazie otwartej, będącej kontynuacją badania V w RZS, w 10. roku średnia zmiana wartości wyjściowych w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9 u pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie odpowiednio metotreksatem w monoterapii, produktem Humira w monoterapii i terapię skojarzoną produktem Humira i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez postępu choroby w badaniu radiologicznym wynosiły odpowiednio 31,3%, 23,7% i 36,7%.

*Jakość życia i stan czynnościowy*

Związaną ze stanem zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano przy pomocy wskaźnika niepełnosprawności kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej pierwszorzędowy punkt końcowy w 52. tygodniu w badaniu III w RZS. Wszystkie dawki/schematy dawkowania produktu Humira w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie, większej poprawy wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III w RZS to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja według skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Short Form Health Survey*, SF-36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania produktu Humira w wymienionych czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną sumaryczną punktację składowej dotyczącej sprawności fizycznej (ang. *Physical Component Summary*, PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT) we wszystkich trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV w RZS).

W badaniu III w RZS, prowadzonym metodą otwartej próby, u większości pacjentów, którzy osiągnęli poprawę stanu czynnościowego i kontynuowali leczenie, poprawa utrzymywała się do 520. tygodnia włącznie (120 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V w RZS, poprawa wskaźnika niepełnosprawności HAQ oraz składowa kwestionariusza SF-36 dotycząca sprawności fizycznej wykazały w 52. tygodniu większą poprawę (p < 0,001) w przypadku leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i produktu Humira w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie. U 250 uczestników, którzy ukończyli otwarte badanie kontynuacyjne, poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

*Ból w miejscu wstrzyknięcia*

Łączne wyniki badań klinicznych w układzie krzyżowym VI i VII w RZS wykazały istotną statystycznie różnicę w nasileniu bólu w miejscu wstrzyknięcia bezpośrednio po podaniu produktu Humira 40 mg/0,8 ml i produktu Humira 40 mg/0,4 ml (średnia wartość VAS 3,7 cm vs 1,2 cm, skala 0 – 10 cm, P < 0,001). Różnica ta odpowiada zmniejszeniu bólu w miejscu wstrzyknięcia o 84% (mediana).

*Osiowa spondyloartropatia*

*Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)*

W dwóch randomizowanych, trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą oceniano produkt Humira 40 mg podawany co drugi tydzień u 393 pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (przed przystąpieniem do badania średnia punktowa ocena aktywności choroby [wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów

kręgosłupa (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI)] wynosiła 6,3 we wszystkich grupach), w których odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie była niezadowalająca. 79 (20,1%) pacjentów leczono równocześnie lekami modyfikującymi przebieg choroby, a 37 (9,4%) pacjentów – glikokortykosteroidami. Po okresie próby ślepej nastąpiła faza otwarta, w której pacjenci otrzymywali produkt Humira 40 mg podskórnie co drugi tydzień przez dodatkowy okres do 28 tygodni. Uczestnicy badania (n = 215, 54,7%), u których nie uzyskano odpowiedzi 20 w skali ASAS w 12. lub 16. lub 20. tygodniu otrzymywali w rozpoczętej wcześniej fazie otwartej leczenia ostatniej szansy adalimumab 40 mg podskórnie co drugi tydzień, a następnie traktowano ich jako nie odpowiadających na leczenie w analizach statystycznych podwójnie zaślepionych.

W większym badaniu I w ZZSK z udziałem 315 pacjentów, wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do placebo. Istotną poprawę obserwowano po raz pierwszy w drugim tygodniu i utrzymywała się ona przez 24 tygodnie (Tabela 12).

**Tabela 12**
**Odpowiedzi określające skuteczność w badaniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa kontrolowanym placebo – badanie I w ZZSK**
**Zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych**

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

***, ** Statystycznie istotne, gdy p < 0,001, < 0,01 dla wszystkich porównań między produktem Humira a placebo w 2., 12. i 24. tygodniu.
[a] Oceny w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
[b] Wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Pacjenci leczeni produktem Humira wykazywali istotnie większą poprawę w 12. tygodniu, która utrzymywała się do 24. tygodnia włącznie, mierzoną zarówno SF36, jak i kwestionariuszem jakości życia w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*, ASQoL).

Podobne tendencje (nie wszystkie istotne statystycznie) obserwowano w mniejszym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym II w ZZSK z podwójnie ślepą próbą u 82 dorosłych pacjentów z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

*Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych (nr-axSpA). Badanie nr-axSpA I oceniało pacjentów z czynną postacią nr-axSpA. Badanie nr-axSpA II było badaniem wycofania leczenia u pacjentów z czynną postacią nr-axSpA, którzy osiągnęli remisję podczas leczenia produktem Humira w fazie otwartej badania.

Badanie nr-axSpA I

W badaniu nr-axSpA I, produkt Humira 40 mg co drugi tydzień oceniano u 185 pacjentów w randomizowanym, trwającym 12 tygodni, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym u pacjentów z czynną postacią nr-axSpA (średnia wyjściowa ocena punktowa aktywności choroby (wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) wynosiła 6,4 dla pacjentów leczonych produktem Humira i 6,5 dla pacjentów otrzymujących placebo), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na ≥ 1 NLPZ lub nietolerancję ≥ 1 NLPZ lub mieli przeciwwskazanie do stosowania NLPZ.

W chwili włączenia do badania 33 (18%) z tych pacjentów leczono równocześnie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, a 146 (79%) pacjentów NLPZ. Po okresie podwójnie ślepej próby nastąpił okres badania otwartego, podczas którego pacjenci otrzymywali produkt Humira 40 mg co drugi tydzień podskórnie przez dodatkowo do 144 tygodni. Wyniki uzyskane w 12. tygodniu wykazały statystycznie istotną poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej postaci nr-axSpA u pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do placebo (Tabela 13).

**Tabela 13**
**Odpowiedzi określające skuteczność w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA I**

| **Podwójnie ślepa próba**<br>**Odpowiedź w 12. tygodniu** | **Placebo**<br>**(N=94)** | **Humira**<br>**N=91** |
|---|---|---|
| ASAS[a]40 | 15% | 36%*** |
| ASAS 20 | 31% | 52%** |
| ASAS 5/6 | 6% | 31%*** |
| ASAS częściowa remisja | 5% | 16%*** |
| BASDAI[b] 50 | 15% | 35%** |
| ASDAS[c, d, e] | -0,3 | -1,0*** |
| ASDAS nieaktywna choroba | 4% | 24%*** |
| hs-CRP[d, f,g] | -0,3 | -4,7*** |
| SPARCC[h] badanie MRI stawów krzyżowo-biodrowych[d, i] | -0,6 | -3,2** |
| SPARCC[h] badanie MRI kręgosłupa[d,j] | -0,2 | -1,8** |

[a] ASAS = oceny w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*)
[b] BASDAI = wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)
[c] ASDAS = skala aktywności choroby w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)
[d] Średnia zmiana w porównaniu do wartości początkowej
[e] n=91 placebo i n=87 Humira
[f] hs-CRP = wysoko czułe białko C-reaktywne (mg/l) (ang. *high sensitivity C-Reactive Protein*)
[g] n=73 placebo i n=70 Humira
[h] SPARCC = ang. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*
[i] n=84 placebo i Humira

[j]n=82 placebo i n=85 Humira
***, **, * różnica statystycznie istotna (p) odpowiednio < 0,001, < 0,01 i < 0,05 dla wszystkich porównań między produktem Humira a placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym, poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych utrzymywała się podczas leczenia produktem Humira do 156. tygodnia włącznie.

Zahamowanie procesu zapalnego

Istotna poprawa objawów przedmiotowych zapalenia mierzona stężeniem hs-CRP oraz w badaniu metodą rezonansu magnetycznego zarówno stawów krzyżowo-biodrowych, jak i kręgosłupa utrzymywała się u pacjentów leczonych produktem Humira do odpowiednio 156. i 104. tygodnia włącznie.

Jakość życia i stan czynnościowy

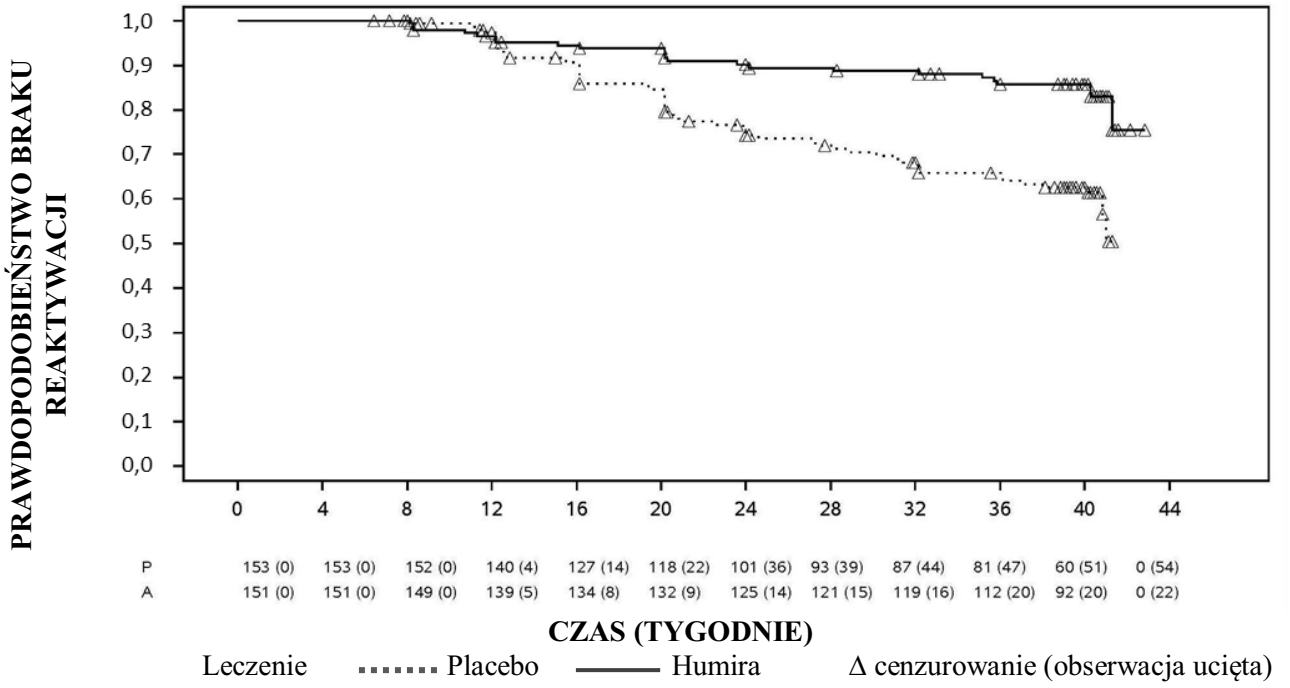
Zależną od stanu zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano stosując kwestionariusze HAQ-S (kwestionariusz oceny stanu zdrowia w spondyloartropatiach, ang. *Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies*) i SF-36. W porównaniu do placebo, stosowanie produktu Humira dało istotnie większą poprawę w całkowitej punktacji HAQ-S i punktacji składowej dotyczącej sprawności fizycznej (ang. *Physical Component Score,* PCS) kwestionariusza SF-36, od wartości wyjściowych do 12. tygodnia. Poprawa związanej ze zdrowiem jakości życia i stanu czynnościowego utrzymywała się w otwartym badaniu kontynuacyjnym do 156. tygodnia włącznie.

Badanie nr-axSpA II

Sześćset siedemdziesiąt trzech (673) pacjentów z czynną postacią nr-axSpA (średnia wyjściowa ocena punktowa aktywności choroby [BASDAI] wynosiła 7,0) którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na ≥ 2 NLPZ lub nietolerancję lub stosowanie NLPZ było przeciwwskazane, zostało włączonych do fazy otwartej badania nr-axSpA II, podczas której otrzymywali produkt Humira w dawce 40 mg co drugi tydzień przez 28 tygodni. U tych pacjentów stwierdzono także obiektywne dowody występowania zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych lub kręgosłupa w badaniu MRI lub podwyższone stężenie hs-CRP. Pacjenci, którzy osiągnęli trwałą remisję przez co najmniej 12 tygodni (N=305) (ASDAS < 1,3 w tygodniu 16, 20, 24 i 28) podczas fazy otwartej badania, zostali następnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej kontynuację leczenia produktem Humira 40 mg co drugi tydzień (N=152) lub placebo (N=153) przez dodatkowe 40 tygodni w kontrolowanym placebo okresie z podwójnie ślepą próbą (całkowity czas trwania badania 68 tygodni). Pacjenci, u których wystąpiła reaktywacja choroby w okresie badania z podwójnie ślepą próbą mogli stosować produkt Humira 40 mg co drugi tydzień w leczeniu ratującym przez co najmniej 12 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów bez reaktywacji do 68. tygodnia badania. Reaktywacja była definiowana jako ASDAS ≥ 2,1 podczas dwóch kolejnych wizyt w odstępie czterech tygodni. Większy odsetek pacjentów przyjmujących produkt Humira nie wykazywał reaktywacji choroby w fazie badania z podwójnie ślepą próbą w porównaniu z placebo (70,4% w porównaniu z 47,1%, p<0,001) (Rycina 1).

**Rycina 1: Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do braku reaktywacji w badaniu nr-axSpA II**




Uwaga: P = Placebo [liczba zagrożonych pacjentów (z reaktywacją choroby)]; A = Humira [liczba zagrożonych pacjentów (z reaktywacją choroby)].

Spośród 68 pacjentów przydzielonych do grupy wycofania z leczenia, u których wystąpiła reaktywacja choroby, 65 ukończyło 12 tygodni leczenia ratującego produktem Humira, z czego 37 (56,9%) ponownie osiągnęło remisję (ASDAS <1,3) po 12 tygodniach wznowienia leczenia w fazie otwartej.

Do 68. tygodnia pacjenci kontynuujący leczenie produktem Humira wykazali istotną statystycznie większą poprawę objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej postaci nr-axSpA w porównaniu do pacjentów przydzielonych do grupy wycofania z leczenia w fazie podwójnie zaślepionej (Tabela 14).

**Tabela 14**
**Odpowiedzi określające skuteczność w kontrolowanym placebo badaniu nr-axSpA II**

| **Faza podwójnie zaślepiona**<br>**Odpowiedź w 68. tygodniu** | **Placebo**<br>**N=153** | **Humira**<br>**N=152** |
|---|---|---|
| ASAS[a,b] 20 | 47,1% | 70,4%*** |
| ASAS[a,b] 40 | 45,8% | 65,8%*** |
| ASAS[a] częściowa remisja | 26,8% | 42,1%** |
| ASDAS[c] nieaktywna choroba | 33,3% | 57,2%*** |
| Częściowa reaktywacja[d] | 64,1% | 40,8%*** |

[a] ASAS = ocena w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. *Assessment of SpondyloArthritis International Society*)
[b] Wartość wyjściowa definiowana jako wartość wyjściowa w fazie otwartej badania, gdy pacjenci mieli czynną postać choroby.
[c] ASDAS = skala aktywności w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)
[d] Częściowa reaktywacja definiowana jako ASDAS ≥ 1,3 ale < 2,1 podczas 2 kolejnych wizyt.
***, ** Różnica statystycznie istotna (p) odpowiednio < 0,001 i < 0,01 dla wszystkich porównań między produktem Humira a placebo.

*Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)*

U pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, badano stosowanie produktu Humira 40 mg co drugi tydzień w dwóch badaniach klinicznych kontrolowanych placebo - badania I i II w ŁZS. W badaniu I w ŁZS, trwającym 24 tygodnie leczeniu poddano 313 dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Około 50% tych pacjentów przyjmowało metotreksat. W badaniu II w ŁZS, trwającym 12 tygodni, leczeniu poddano 100 pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby. Po zakończeniu obydwu badań, 383 pacjentów włączono do badania otwartego , będącego ich kontynuacją, w którym produkt Humira 40 mg podawano co drugi tydzień.

Brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność produktu Humira u pacjentów z artropatią łuszczycową przypominającą zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa ze względu na małą liczbę pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych.

**Tabela 15**
**Odpowiedź w skali ACR w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo**
**(odsetek pacjentów)**

| | Badanie I w ŁZS | | Badanie II w ŁZS | |
|---|---|---|---|---|
| Odpowiedź | Placebo N=162 | Humira N=151 | Placebo N=49 | Humira N=51 |
| ACR 20 | | | | |
| 12. tydzień | 14% | 58%*** | 16% | 39%* |
| 24. tydzień | 15% | 57%*** | N/A | N/A |
| ACR 50 | | | | |
| 12. tydzień | 4% | 36%*** | 2% | 25%*** |
| 24. tydzień | 6% | 39%*** | N/A | N/A |
| ACR 70 | | | | |
| 12. tydzień | 1% | 20%*** | 0% | 14%* |
| 24. tydzień | 1% | 23%*** | N/A | N/A |

*** - $p < 0,001$ dla wszystkich porównań między produktem Humira i placebo
* - $p < 0,05$ dla wszystkich porównań między produktem Humira i placebo
N/A - nie dotyczy

W badaniu I w ŁZS odpowiedzi w skali ACR były podobne w przypadku równoczesnego leczenia metotreksatem i bez takiego leczenia. W badaniu otwartym, będącym jego kontynuacją odpowiedzi w skali ACR utrzymywały się przez okres do 136 tygodni.

Zmiany radiologiczne oceniano w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów. Zdjęcia rtg dłoni, nadgarstków i stóp wykonywano wyjściowo i w 24. tygodniu w podwójnie zaślepionej fazie badania, gdy pacjenci otrzymywali produkt Humira lub placebo oraz w 48. tygodniu, gdy wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Humira w otwartej próbie. Stosowano zmodyfikowaną całkowitą skalę Sharpa (ang. *modified Total Sharp Score*, mTSS), która obejmowała dystalne stawy międzypaliczkowe (tzn. nie była taka sama jak skala TSS stosowana w ocenie reumatoidalnego zapalenia stawów).

Leczenie produktem Humira w porównaniu z placebo zmniejszyło szybkość postępu uszkodzenia stawów obwodowych mierzoną zmianą w stosunku do wartości wyjściowej mTSS (średnia ± SD), która wynosiła 0,8 ± 2,5 w grupie otrzymującej placebo (w 24. tygodniu) w porównaniu do 0,0 ± 1,9 ($p < 0,001$) w grupie otrzymującej produkt Humira (w 48. tygodniu).

Spośród osób leczonych produktem Humira bez wykazanego radiologicznie postępu choroby od oceny wyjściowej do 48. tygodnia (n=102), u 84% nadal nie wykazano radiologicznie postępu choroby do 144. tygodnia leczenia włącznie.

W 24. tygodniu pacjenci leczeni produktem Humira wykazywali istotną statystycznie poprawę stanu czynnościowego, ocenianą przy pomocy HAQ oraz skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia (SF-36) w porównaniu do placebo. Poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się do 136. tygodnia podczas otwartego badania kontynuacyjnego.

*Łuszczyca*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) [zmienione chorobowo ≥ 10% powierzchni ciała oraz wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 lub ≥ 10], którzy byli kandydatami do leczenia systemowego lub fototerapii w randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Siedemdziesiąt trzy procent (73%) pacjentów zakwalifikowanych do badań I i II w łuszczycy poddanych zostało uprzednio leczeniu systemowemu lub fototerapii. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze współistniejącą łuszczycą dłoni i (lub) stóp, którzy byli kandydatami do leczenia systemowego w randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (badanie III w łuszczycy).

W badaniu I w łuszczycy (REVEAL) oceniano 1212 pacjentów podczas trzech okresów leczenia. W okresie A, pacjenci otrzymywali placebo lub produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg co drugi tydzień. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa punktacji PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowej) przechodzili do okresu B i w badaniu otwartym otrzymywali 40 mg produktu Humira co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie ≥ PASI 75 utrzymywała się w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie w okresie A, w okresie C byli ponownie losowo przydzielani do grupy otrzymującej produkt Humira 40 mg co drugi tydzień lub placebo przez dodatkowe 19 tygodni. We wszystkich leczonych grupach, średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 18,9, a wyjściowa ocena PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) wahała się od „umiarkowanej" (53% uczestników) do „ciężkiej" (41%) i „bardzo ciężkiej" (6%).

W badaniu II w łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Humira z metotreksatem i placebo. Pacjenci otrzymywali placebo, metotreksat w dawce początkowej 7,5 mg, zwiększanej następnie do 12. tygodnia tak, że dawka maksymalna wynosiła 25 mg lub produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Brak dostępnych danych porównujących produkt Humira i metotreksat w okresie dłuższym niż 16 tygodni leczenia. U pacjentów otrzymujących metotreksat, którzy wykazali odpowiedź ≥ PASI 50 w 8. i (lub) 12. tygodniu nie zwiększano dawki. We wszystkich leczonych grupach, średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 19,7, a wyjściowa ocena PGA wahała się od „łagodnej" (< 1%) do „umiarkowanej" (48%), „ciężkiej" (46%) i „bardzo ciężkiej" (6%).

Pacjenci uczestniczący we wszystkich badaniach klinicznych fazy II i III w łuszczycy mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym produkt Humira podawano przez co najmniej 108 dodatkowych tygodni.

W badaniach I i II w łuszczycy, pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej (patrz Tabele 16 i 17).

**Tabela 16**
**Badanie I w łuszczycy (REVEAL) - wyniki skuteczności w 16 tygodniu**

| | **Placebo N=398 n (%)** | **Humira 40 mg co drugi tydzień N=814 n (%)** |
|---|---|---|
| **≥ PASI 75**[a] | 26 (6,5) | 578 (70,9)[b] |
| **PASI 100** | 3 (0,8) | 163 (20,0)[b] |
| **PGA: czysta/prawie czysta** | 17 (4,3) | 506 (62,2)[b] |
| [a] Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 obliczano jako współczynnik korygowany dla ośrodków<br>[b] p < 0,001 Humira w porównaniu do placebo | | |

**Tabela 17**
**Badanie II w łuszczycy (CHAMPION) – wyniki skuteczności w 16 tygodniu**

| | **Placebo N=53 n (%)** | **Metotreksat N=110 n (%)** | **Humira 40 mg co drugi tydzień 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: czysta/prawie czysta** | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1)[a, b] |
| [a]p < 0,001 Humira w porównaniu do placebo<br>[b]p < 0,001 Humira w porównaniu do metotreksatu<br>[c]p < 0,01 Humira w porównaniu do placebo<br>[d]p < 0,05 Humira w porównaniu do metotreksatu | | | |

W badaniu I w łuszczycy, u 28% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 i w 33. tygodniu zostali powtórnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w porównaniu do 5% pacjentów kontynuujących leczenie produktem Humira, p < 0,001, wystąpiła „utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie" (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, co dało odpowiedź < PASI 50 w stosunku do wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili adekwatną odpowiedź na leczenie" po powtórnym losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono ponownie do otwartego badania kontynuacyjnego 38% (25/66) i 55% (36/66) odzyskało odpowiedź na leczenie PASI 75 po odpowiednio 12 i 24 tygodniach powtórnego leczenia.

Łącznie 233 pacjentów, którzy w 16. i 33. tygodniu wykazali odpowiedź na leczenie PASI 75, otrzymywało produkt Humira przez 52 tygodnie w ramach badania I w łuszczycy, a następnie w otwartym badaniu kontynuacyjnym. U tych pacjentów, po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu otwartym (łącznie 160 tygodni) odsetki odpowiedzi na leczenie PASI 75 i PGA określana jako „czysta" lub „prawie czysta" wynosiły odpowiednio 74,7% i 59,0%. Analiza, w której za nieodpowiadających na leczenie uznano wszystkich tych pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności leczenia albo u których konieczne było znaczne zwiększenie dawki, wykazała że odsetki odpowiedzi PASI 75 i PGA określana jako „czysta" lub „prawie czysta" wynosiły u tych pacjentów odpowiednio 69,6% i 55,7% po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w otwartym badaniu kontynuacyjnym (łącznie 160 tygodni).

U łącznie 347 pacjentów, wykazujących stałą odpowiedź na leczenie, dokonano oceny w okresie zaprzestania leczenia oraz po wznowieniu leczenia w otwartym badaniu kontynuacyjnym. W okresie w którym zaprzestano leczenia, objawy łuszczycy z czasem nawróciły, a mediana czasu do nawrotu objawów choroby (obniżenie oceny PGA do „umiarkowana" lub jeszcze gorszy wynik) wynosiła około 5 miesięcy. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpił pełny nawrót choroby w okresie

zaprzestania leczenia. Po 16 tygodniach powtórnego leczenia, odpowiedź ocenianą jako PGA „czysta" lub „prawie czysta" uzyskano łącznie u 76,5% (218/285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego czy doszło do nawrotu objawów w okresie zaprzestania leczenia (69,1% [123/178] pacjentów, u których w okresie zaprzestania leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95/107] pacjentów, u których nie doszło do nawrotu choroby). W okresie powtórnego leczenia obserwowano podobny profil bezpieczeństwa jak przed zaprzestaniem leczenia.

W 16. tygodniu uzyskano istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych (ang. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do placebo (badania I i II) oraz metotreksatu (badanie II). W badaniu I poprawa sumarycznej punktacji składowych dotyczących sprawności fizycznej i psychicznej w kwestionariuszu SF-36 była również istotna w porównaniu do placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym spośród pacjentów, którym zwiększono dawkę z 40 mg co drugi tydzień do 40 mg co tydzień z powodu odpowiedzi PASI mniejszej niż 50%, 26,4% (92/349) i 37,8% (132/349) pacjentów osiągnęło odpowiedź PASI 75 odpowiednio w tygodniu 12 i 24.

W badaniu III w łuszczycy (REACH) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Humira *versus* placebo u 72 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz z łuszczycą dłoni i (lub) stóp. Pacjenci otrzymywali produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 16 tygodni. W 16. tygodniu statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira, osiągnął ocenę PGA „czysta" lub „prawie czysta" dla zmian na dłoniach i (lub) stopach w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio 30,6 % w porównaniu do 4,3% [P=0,014]).

W badaniu IV w łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Humira z placebo u 217 dorosłych pacjentów z łuszczycą paznokci o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci otrzymywali produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni, a następnie leczenie produktem Humira w próbie otwartej przez dodatkowych 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci (ang. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), ogólną ocenę lekarską łuszczycy paznokci rąk (ang. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (patrz Tabela 18). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. *Body Surface Area*, BSA) zajętą przez zmiany łuszczycowe [BSA ≥ 10% (60% pacjentów) oraz BSA<10% i ≥ 5% (40% pacjentów)] wykazano korzyści leczenia produktem Humira.

**Tabela 18: Badanie IV w łuszczycy – wyniki skuteczności w 16, 26 i 52. tygodniu**

| Punkt końcowy | 16. tydzień Kontrolowane placebo | | 26. tydzień Kontrolowane placebo | | 52. tydzień Próba otwarta |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N=108 | Humira 40 mg co drugi tydzień N=109 | Placebo N=108 | Humira 40 mg co drugi tydzień N=109 | Humira 40 mg co drugi tydzień N=80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0[a] | 3,4 | 46,6[a] | 65,0 |
| PGA-F czysta/minimalna oraz ≥ poprawa 2. stopnia (%) | 2,9 | 29,7[a] | 6,9 | 48,9[a] | 61,3 |
| Odsetek zmiany w całkowitej ocenie paznokci rąk w skali NAPSI (%) | -7,8 | -44,2 [a] | -11,5 | -56,2[a] | -72,2 |
| [a] p<0,001, Humira *vs.* placebo | | | | | |

Pacjenci leczeni produktem Humira wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika DLQI w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

*Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz w otwartym badaniu kontynuacyjnym u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie tolerowali, mieli przeciwwskazanie do stosowania lub wykazywali niewystarczającą odpowiedź na trwającą co najmniej 3 miesiące próbę stosowania układowej antybiotykoterapii. U pacjentów w badaniach HS-I i HS-II występowała choroba w II lub III stopniu zaawansowania klinicznego wg Hurley z co najmniej 3 ropniami lub zapalnymi guzkami.

W badaniu HS-I (PIONEER I) oceniano 307 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub produkt Humira w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0., a w 2. tygodniu 80 mg i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg co tydzień. W okresie badania nie zezwalano na jednoczesne stosowanie antybiotyków. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali produkt Humira w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (Humira 40 mg co tydzień, Humira 40 mg co drugi tydzień lub placebo od 12. do 35 tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali produkt Humira 40 mg co tydzień w okresie B.

W badaniu HS-II (PIONEER II) oceniano 326 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub produkt Humira w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0., a w 2. tygodniu 80 mg w i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg co tydzień. W okresie badania 19,3% pacjentów kontynuowało doustną antybiotykoterapię, którą stosowali w czasie przystąpienia do badania. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali produkt Humira w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (od 12. do 35. tygodnia Humira 40 mg co tydzień, Humira 40 mg co drugi tydzień lub placebo). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali placebo w okresie B.

Pacjenci uczestniczący w badaniach HS-I i HS-II mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym produkt Humira 40 mg podawano raz w tygodniu. Średnia ekspozycja w całej populacji otrzymującej adalimumab wynosiła 762 dni. Przez cały okres trwania wszystkich 3 badań pacjenci stosowali codzienne przemywanie środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

*Odpowiedź kliniczna*

Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i drożnych przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej (ang. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR; co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i zapalnych guzków bez zwiększenia liczby ropni i liczby drożnych przetok w porównaniu do stanu początkowego). Zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS oceniano stosując numeryczną skalę nasilenia bólu u pacjentów, którzy w czasie włączenia do badania mieli początkową ocenę 3 lub większą w 11-stopniowej skali.

W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do placebo osiągnął HiSCR. W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów w badaniu HS-II odczuwał klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS (patrz Tabela 19). U pacjentów leczonych produktem Humira ryzyko zaostrzenia objawów choroby podczas początkowych 12 tygodni leczenia było istotnie mniejsze.

**Tabela 19: Wyniki skuteczności leczenia po 12 tygodniach, badania kliniczne HS I i HS II**

| | **Badanie HS I** | | **Badanie HS II** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo** | | **Placebo** | **Humira 40 mg co tydzień** |
| Odpowiedź kliniczna (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)[a] | N = 154<br>40 (26,0%) | N = 153<br>64 (41,8%)* | N = 163<br>45 (27,6%) | N = 163<br>96 (58,9%)*** |
| Zmniejszenie nasilenia bólu skóry o ≥ 30%[b] | N = 109<br>27 (24,8%) | N = 122<br>34 (27,9%) | N = 111<br>23 (20,7%) | N = 105<br>48 (45,7%)*** |

* *P*<0,05, ******P*<0,001, Humira vs placebo

[a] Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów

[b] Spośród wszystkich pacjentów z początkową oceną nasilenia bólu skóry związanego z HS ≥ 3 w numerycznej skali oceny nasilenia bólu 0-10; 0 = całkowity brak bólu skóry, 10 = najgorszy wyobrażalny ból skóry.

Leczenie produktem Humira 40 mg raz w tygodniu istotnie zmniejszyło ryzyko nasilenia ropni i drożnych przetok. U około dwa razy większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej placebo w pierwszych 12 tygodniach badań HS-I i HS-II, w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej produkt Humira, wystąpiło nasilenie ropni (odpowiednio 23,0% *vs* 11,4%) i drożnych przetok (odpowiednio 30,0% *vs* 13,9%).

W porównaniu do placebo, w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – leki (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire – medication*, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowiu fizycznym mierzonym sumaryczną punktacją składowej dotyczącej sprawności fizycznej w kwestionariuszu SF-36 (badanie HS-I).

U pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie produktem Humira 40 mg w 12. tygodniu, odsetek HiSCR w 36. tygodniu był większy u pacjentów, którzy kontynuowali cotygodniowe stosowanie produktu Humira w porównaniu do pacjentów, u których częstość dawkowania zmniejszono do podawania co drugi tydzień lub u których leczenia zaprzestano (patrz Tabela 20).

**Tabela 20: Odsetek pacjentów[a] osiągających HiSCR[b] w 24. i 36. tygodniu, którym w 12. tygodniu powtórnie przydzielono leczenie po wcześniejszym stosowaniu produktu Humira raz w tygodniu.**

| | **Placebo (odstawienie leczenia) N = 73** | **Humira 40 mg co drugi tydzień N = 70** | **Humira 40 mg raz na tydzień N = 70** |
|---|---|---|---|
| 24. tydzień | 24 (32,9%) | 36 (51,4%) | 40 (57,1%) |
| 36. tydzień | 22 (30,1%) | 28 (40,0%) | 39 (55,7%) |

[a] Pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie produktem Humira 40 mg raz w tygodniu po 12 tygodniach leczenia.

[b] Pacjenci spełniający wymienione w protokole kryteria utraty odpowiedzi lub nie uzyskujący poprawy nie mogli kontynuować udziału w badaniach i byli klasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie.

Wśród pacjentów, którzy wykazali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu i otrzymywali ciągłe leczenie produktem Humira raz w tygodniu, odsetek HiSCR w 48. tygodniu wynosił 68,3%, a w 96. tygodniu - 65,1%. W dłuższym leczeniu produktem Humira 40 mg raz w tygodniu przez 96 tygodni nie było nowych obserwacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania.

Wśród pacjentów, u których zaprzestano leczenia produktem Humira w 12. tygodniu w badaniach

HS-I i HS-II, odsetek HiSCR 12 tygodni po powtórnym wprowadzeniu produktu Humira 40 mg raz w tygodniu powrócił do poziomu podobnego do obserwowanego przed odstawieniem leczenia (56,0%).

*Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano u ponad 1 500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) ≥ 220 i ≤ 450] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: badanie I w ChL-C (CLASSIC I) i badanie II w ChL-C (GAIN). W badaniu I w ChL-C, 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg produktu Humira w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu II w ChL-C, 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie infliksymabem lub go nie tolerowali losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg produktu Humira w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie odpowiadały na leczenie wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu III (CHARM) w ChL-C oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu III w ChL-C, 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Odsetki indukcji remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II w ChL-C przedstawiono w Tabeli 21.

**Tabela 21**
**Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie**
**(odsetek pacjentów)**

| | **Badanie I w ChL-C: pacjenci nieleczeni wcześniej infliksymabem** | | | **Badanie II w ChL-C: pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **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. tydzień | | | | | |
| Remisja kliniczna | 12% | 24% | 36%* | 7% | 21%* |
| Odpowiedź kliniczna (CR-100) | 24% | 37% | 49%** | 25% | 38%** |

Wszystkie wartości p są wynikiem porównywania parami odsetków dla produktu Humira w porównaniu do placebo.

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Podobne odsetki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg zaobserwowano przed upływem 8 tygodni, a zdarzenia niepożądane stwierdzano częściej w grupie otrzymującej dawki 160/80 mg.

W badaniu III w ChL-C, w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Odsetki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 22. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

W 56. tygodniu liczba hospitalizacji w związku z chorobą oraz liczba zabiegów chirurgicznych zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu do placebo.

**Tabela 22**
**Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie**
**(odsetek pacjentów)**

| | **Placebo** | **40 mg Humira co drugi tydzień** | **40 mg Humira co tydzień** |
|---|---|---|---|
| **26. tydzień** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Remisja kliniczna | 17% | 40%* | 47%* |
| Odpowiedź kliniczna (CR-100) | 27% | 52%* | 52%* |
| Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez >= 90 dni[a] | 3% (2/66) | 19% (11/58)** | 15% (11/74)** |
| **56. tydzień** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Remisja kliniczna | 12% | 36%* | 41%* |
| Odpowiedź kliniczna (CR-100) | 17% | 41%* | 48%* |
| Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez >= 90 dni[a] | 5% (3/66) | 29% (17/58)* | 20% (15/74)** |

* $p < 0,001$ dla produktu Humira w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków
** $p < 0,02$ dla produktu Humira w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków
[a] Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące produktem Humira w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo w leczeniu podtrzymującym. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej liczby odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

117/276 pacjentów z badania I w ChL-C oraz 272/777 pacjentów z badań II i III w ChL-C poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata w ramach otwartego leczenia adalimumabem. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano odpowiednio u 102 i 233 pacjentów.

*Jakość życia*

W badaniach I i II w ChL-C, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w kwestionariuszu swoistym dla choroby zapalnej jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących produkt Humira w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano również

w 26. i 56. tygodniu w badaniu III w ChL-C w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wielokrotnych dawek produktu Humira oceniano u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo 6 do 12 punktów z kryterium obrazu endoskopowego 2 do 3 punktów) w randomizowanych badaniach klinicznych podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo.

W badaniu I we WZJG, 390 pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo w tygodniach 0 i 2, 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu lub 80 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Po 2. tygodniu, pacjenci w obydwu ramionach, w których stosowano adalimumab otrzymywali dawkę 40 mg co drugi tydzień. Remisję kliniczną (definiowana jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez oceny punktowej w częściowej skali > 1) oceniano w 8. tygodniu.

W badaniu II we WZJG, 248 pacjentów otrzymywało 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, 80 mg w 2. tygodniu i następnie 40 mg co drugi tydzień, a 246 pacjentów otrzymywało placebo. Wyniki kliniczne oceniano w 8. tygodniu pod kątem indukcji remisji oraz w 52. tygodniu pod kątem utrzymywania się remisji.

W 8. tygodniu, remisję kliniczną osiągnięto u statystycznie istotnie większego odsetka pacjentów, u których zastosowano leczenie indukcyjne produktem Humira 160/80 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniu I we WZJG (odpowiednio 18% *vs.* 9%, p=0,031) i w badaniu II we WZJG (odpowiednio 17% *vs.* 9%, p = 0,019). W badaniu II we WZJG, spośród pacjentów leczonych produktem Humira, którzy byli w fazie remisji w 8. tygodniu, 21/41 (51%) pozostawało w remisji w 52. tygodniu.

W Tabeli 23 przedstawiono wyniki całej populacji badania II we WZJG.

**Tabela 23**
**Odpowiedź, remisja i wygojenie błony śluzowej w badaniu II we WZJG (odsetek pacjentów)**

| | **Placebo** | **Humira 40 mg co drugi tydzień** |
|---|---|---|
| 52. tydzień | **N=246** | **N=248** |
| Odpowiedź kliniczna | 18% | 30%* |
| Remisja kliniczna | 9% | 17%* |
| Wygojenie błony śluzowej | 15% | 25%* |
| Remisja wolna od stosowania steroidów przez ≥ 90 dni[a] | 6% (N=140) | 13%* (N=150) |
| 8. i 52. tydzień | | |
| Utrzymująca się odpowiedź | 12% | 24%** |
| Utrzymująca się remisja | 4% | 8%* |
| Utrzymujące się wygojenie błony śluzowej | 11% | 19%* |

Remisja kliniczna: ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez oceny punktowej w częściowej skali > 1;
Odpowiedź kliniczną stanowi zmniejszenie, w porównaniu do wartości wyjściowej, oceny punktowej aktywności choroby w skali Mayo o ≥ 3 punkty i ≥ 30% oraz zmniejszenie w częściowej skali oceny krwawienia z odbytnicy (ang. *rectal bleeding subscore*, RBS) o ≥ 1 lub bezwzględna ocena RBS wynosząca 0 lub 1;
* p < 0,05 dla produktu Humira *vs.* placebo porównanie proporcji parami
** p < 0,001 dla produktu Humira *vs*. placebo porównanie proporcji parami odsetków
[a] Spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

Spośród pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną w 8. tygodniu, w 52. tygodniu odpowiedź stwierdzono u 47%, remisję u 29%, wygojenie błony śluzowej u 41% i remisję wolną od stosowania steroidów przez ≥ 90 dni u 20%.

Około 40% pacjentów w badaniu II we WZJG było uprzednio bez powodzenia leczonych innym antagonistą TNF – infliksymabem. U tych pacjentów skuteczność adalimumabu była mniejsza w porównaniu do pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF. W 52. tygodniu, spośród pacjentów uprzednio bez powodzenia leczonych antagonistą TNF, remisję osiągnęło 3% pacjentów otrzymujących placebo i 10% pacjentów otrzymujących adalimumab.

Pacjenci z badań I i II we WZJG mieli możliwość kontynuowania leczenia w otwartym, długookresowym badaniu III będącym kontynuacją tych badań. Po 3 latach terapii adalimumabem, 75% pacjentów (301/402) pozostawało w remisji ocenianej w częściowej skali Mayo.

*Współczynniki hospitalizacji*

W czasie 52. tygodni prowadzenia badań klinicznych I i II we WZJG w ramieniu terapii adalimumabem obserwowano niższe współczynniki hospitalizacji z wszystkich przyczyn oraz hospitalizacji związanych z WZJG w porównaniu do ramienia otrzymującego placebo. Liczba hospitalizacji z wszystkich przyczyn w grupie leczonej adalimumabem wynosiła 0,18 na pacjentorok *vs.* 0,26 na pacjentorok w grupie otrzymującej placebo, a odpowiednie dane liczbowe dotyczące hospitalizacji związanych z WZJG wynosiły 0,12 na pacjentorok *vs.* 0,22 na pacjentorok.

*Jakość życia*

W badaniu II we WZJG leczenie adalimumabem doprowadziło do poprawy w ocenie według kwestionariusza swoistego dla choroby zapalnej jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ).

*Zapalenie błony naczyniowej oka*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej w dawce 40 mg co drugi tydzień. Dozwolone było jednoczesne podawanie jednego niebiologicznego leku immunosupresyjnego w stałych dawkach.

W badaniu UV I oceniano 217 pacjentów z aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka pomimo leczenia kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 60 mg/dobę). Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 2 tygodnie po przystąpieniu do badania standardową dawkę prednizonu 60 mg/dobę, którą następnie stopniowo zmniejszano zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 15. tygodnia.

W badania UV II oceniano 226 pacjentów z nieaktywną postacią zapalenia błony naczyniowej oka, u których w momencie rozpoczynania badania konieczne było długotrwałe leczenie kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 35 mg/dobę) w celu kontroli objawów choroby. Następnie u pacjentów stopniowo zmniejszano dawki, zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 19. tygodnia.

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był „czas do niepowodzenia leczenia". Niepowodzenie leczenia definiowano stosując wieloskładnikowy wynik leczenia oceniany na podstawie zapalnych zmian siatkówki i naczyniówki i (lub) zapalnych zmian naczyń siatkówki, stopnia wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej (ang. *anterior chamber*,

AC), stopnia zmętnienia ciała szklistego (ang. *vitreous haze*, HZ) i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *best corrected visual acuity*, BCVA).

Pacjenci, którzy ukończyli badania UV I i UV II byli kwalifikowani do niekontrolowanego długoterminowego badania kontynuacyjnego o pierwotnie zaplanowanym czasie trwania 78 tygodni. Pacjentom pozwolono kontynuować leczenie badanym produktem leczniczym po 78. tygodniu, dopóki produkt Humira nie był dla nich dostępny.

*Odpowiedź kliniczna*

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 24). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ produktu Humira na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu do placebo (patrz Rycina 2).

**Tabela 24**
**Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II**

| Analiza leczenia | N | Niepowodzenie N (%) | Mediana czasu do niepowodzenia (miesiące) | HR[a] | CI 95% dla HR[a] | Wartość *P*[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu w badaniu UV I** | | | | | | |
| Pierwotna analiza (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | -- | -- | -- |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36, 0,70 | < 0,001 |
| **Czas do niepowodzenia leczenia w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu w badaniu UV II** | | | | | | |
| Pierwotna analiza (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NE[c] | 0,57 | 0,39, 0,84 | 0,004 |

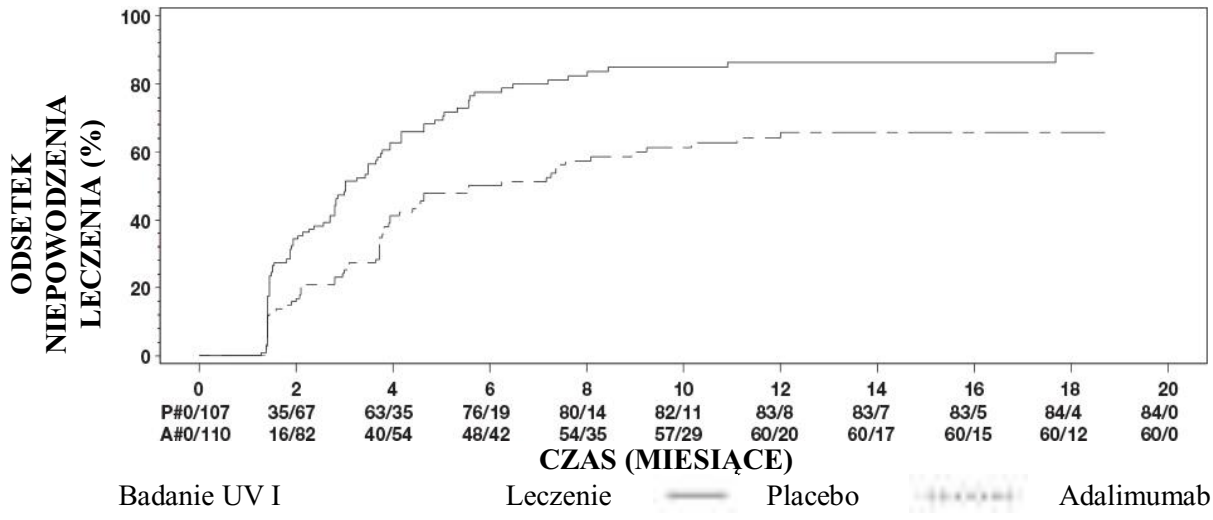
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania z badania.

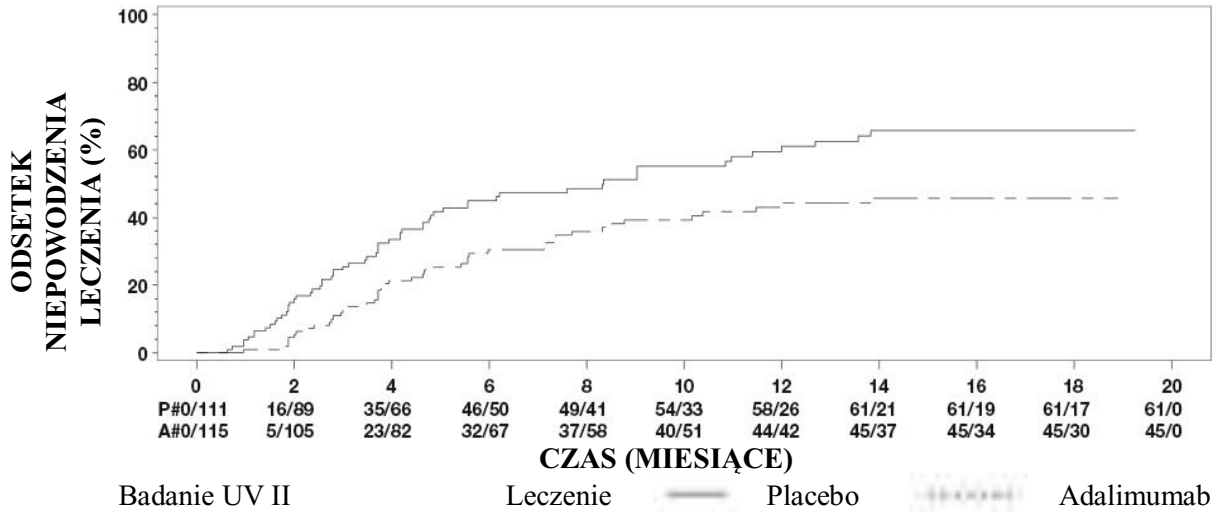
[a] HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.

[b] *P* - wartość dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu *log-rank*.

[c] NE = nieoznaczalne (ang. *not estimable*). Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

**Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w 6. lub po 6. tygodniu (badanie UV I) oraz w 2. lub po 2. tygodniu (badanie UV II)**






Uwaga: P# = Placebo (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów); A# = HUMIRA (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów).

W badaniu UV I statystycznie istotne różnice na korzyść adalimumabu w porównaniu do placebo zaobserwowano dla każdego ze składników niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, ale w przypadku pozostałych składników dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Spośród 424 uczestników niekontrolowanego, długookresowego badania, będącego kontynuacją badań UV I i UV II, 60 uczestników uznano za niespełniających warunków badania (np. z powodu odchyleń lub z powodu powikłań wtórnych retinopatii cukrzycowej, z powodu operacji zaćmy lub witrektomii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie skuteczności. Spośród 364 pozostałych pacjentów, 269 pacjentów, których można było poddać ocenie (74%) otrzymało w fazie otwartej leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji, u 216 (80,3%) stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych, stopień wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej ≤ 0,5+, stopień zmętnienia ciała szklistego ≤ 0,5+) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce ≤ 7,5 mg na dobę oraz u 178 (66,2%) brak aktywności choroby bez stosowania steroidu. W 78. tygodniu, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uległa poprawie lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie o < 5 liter) w 88,6% oczu. Na ogół, dane uzyskane po 78. tygodniu były zgodne z tymi wynikami, ale liczba pacjentów włączonych do badania zmniejszyła się po tym czasie. W sumie, spośród pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu, 18% przerwało udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

*Jakość życia*

Efekty leczenia zgłaszane przez pacjentów dotyczące funkcjonowania związanego z widzeniem mierzono w obydwu badaniach za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. Dane liczbowe były korzystniejsze dla produktu Humira w większości podskal kwestionariusza ze statystycznie istotnymi średnimi różnicami dla ogólnej oceny widzenia, bólu gałki ocznej, widzenia do bliży i zdrowia psychicznego oraz całkowitej oceny w badaniu UV I oraz ogólnej oceny widzenia i zdrowia psychicznego w badaniu UV II. Efekty związane z widzeniem nie przemawiały liczbowo na korzyść produktu Humira w widzeniu barwnym w badaniu UV I oraz w widzeniu barwnym, widzeniu obwodowym i widzeniu do bliży w badaniu UV II.

Immunogenność

Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w badaniach I, II i III, w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnie badano na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych głównych badaniach klinicznych przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 5,5% (58/1053) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 0,5% (2/370) otrzymujących placebo. U pacjentów nieotrzymujących jednocześnie metotreksatu częstość występowania wynosiła 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 15,8% (27/171) pacjentów leczonych adalimumabem. U pacjentów niestosujących jednocześnie metotreksatu, częstość występowania wynosiła 25,6% (22/86) pacjentów w porównaniu do 5,9% (5/85) pacjentów, gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem. U pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, w wieku od 2 do < 4 lat lub 4 lat i powyżej, o masie ciała < 15 kg, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 7% (1/15) pacjentów. Ten jeden pacjent otrzymywał jednocześnie metotreksat.

U pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 10,9% (5/46) pacjentów leczonych adalimumabem. U pacjentów niestosujących jednocześnie metotreksatu, stwierdzono je u 13,6% (3/22) pacjentów w porównaniu z 8,3% (2/24) pacjentów, gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 38/376 pacjentów (10%) leczonych adalimumabem. U pacjentów niestosujących jednocześnie metotreksatu częstość występowania wynosiła 24/178 pacjentów (13,5%) w porównaniu do 14/198 pacjentów (7%), gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 17/204 pacjentów (8,3%) leczonych adalimumabem. U pacjentów niestosujących jednocześnie metotreksatu, częstość występowania wynosiła 16/185 (8,6%) w porównaniu do 1/19 (5,3%), gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 8/152 pacjentów (5,3%), którzy kontynuowali leczenie adalimumabem.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 7/269 pacjentów (2,6%) i u 19/487 pacjentów (3,9%) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 77/920 pacjentów (8,4%) leczonych adalimumabem stosowanym w monoterapii.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) otrzymujących długookresowe leczenie adalimumabem w monoterapii, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym odstawienia leczenia, a następnie jego wznowienia, częstość występowania przeciwciał przeciw adalimumabowi po wznowieniu leczenia (11 z 482 pacjentów, 2,3%) była podobna do częstości obserwowanej przed odstawieniem leczenia (11 z 590 pacjentów, 1,9%).

U dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 5/38 pacjentów (13%) leczonych adalimumabem 0,8 mg/kg mc. w monoterapii.

U pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 10 z 99 osób (10,1%) leczonych adalimumabem.

U dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna odsetek powstawania przeciwciał przeciw adalimumabowi u pacjentów otrzymujących adalimumab wynosił 3,3%.

U dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 4,8% (12/249) pacjentów leczonych adalimumabem.

U dzieci i młodzieży z umiarkowanym do ciężkiego, czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego odsetek powstawania przeciwciał przeciw adalimumabowi u pacjentów otrzymujących adalimumab wynosił 3%.

Analizy immunogenności są swoiste dla danego produktu i dlatego nie jest możliwe porównanie ze wskaźnikami obecności przeciwciał podczas stosowania innych produktów.

Dzieci i młodzież

*Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)*

*Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (WMIZS)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w dwóch badaniach klinicznych (pJIA I i II) u dzieci z czynną postacią wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub MIZS o dalszym przebiegu wielostawowym, u których występowały rozmaite typy początku MIZS [najczęściej seronegatywne (RF-) lub seropozytywne (RF+) zapalenie wielostawowe lub rozszerzająca się postać skąpostawowa].

pJIA I

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira badano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupami równoległymi u 171 dzieci (w wieku od 4 do 17 lat) z WMIZS. W fazie wstępnej otwartej (ang. *open-label lead in*, OL LI) pacjentów przydzielono do dwóch grup - leczonych MTX (metotreksatem) lub nieleczonych MTX. Pacjenci w grupie nieleczonych MTX, albo nigdy nie byli leczeni MTX, albo zaprzestano u nich stosowania MTX co najmniej dwa tygodnie przed podaniem badanego leku. Pacjenci w dalszym ciągu otrzymywali stałe dawki leków z grupy NLPZ i (lub) prednizon (≤ 0,2 mg/kg mc./dobę lub maksymalnie 10 mg/dobę). W fazie OL LI wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Humira w dawce 24 mg/m$^2$ pc. do maksymalnie 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Podział pacjentów wg wieku oraz dawki minimalnej, mediany dawki i dawki maksymalnej, jaką otrzymywali w fazie OL LI przedstawiono w Tabeli 25.

**Tabela 25**
**Podział pacjentów wg wieku i dawki adalimumabu, jaką otrzymali w fazie OL LI**

| Grupa wiekowa | Wyjściowa liczba pacjentów n (%) | Dawka minimalna, mediana dawki i dawka maksymalna |
|---|---|---|
| 4 do 7 lat | 31 (18,1) | 10, 20 i 25 mg |
| 8 do 12 lat | 71 (41,5) | 20, 25 i 40 mg |
| 13 do 17 lat | 69 (40,4) | 25, 40 i 40 mg |

Pacjenci wykazujący odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR w 16. tygodniu kwalifikowali się do randomizacji w fazie podwójnie ślepej próby i otrzymywali albo produkt Humira w dawce 24 mg/m$^2$ pc. do maksymalnie 40 mg albo placebo co drugi tydzień przez dodatkowo 32 tygodnie lub do momentu reaktywacji choroby. Kryteria reaktywacji choroby określono jako pogorszenie o ≥ 30% w stosunku do wartości wyjściowych ≥ 3 z 6 kryteriów podstawowych w pediatrycznej skali ACR, ≥ 2 zaatakowanych czynną chorobą stawów lub poprawę o > 30% nie więcej niż w 1 z 6 kryteriów. Po 32 tygodniach lub w momencie reaktywacji choroby, pacjenci kwalifikowali się do włączenia do fazy otwartej będącej kontynuacją badania.

**Tabela 26**
**Odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR w badaniu WMIZS**

| **Grupa** | **MTX** | | **Bez MTX** | |
|---|---|---|---|---|
| **Faza** | | | | |
| OL LI 16 tygodni | | | | |
| Odpowiedź 30 w skali pediatrycznej ACR (n/N) | 94,1% (80/85) | | 74,4% (64/86) | |
| Wyniki skuteczności | | | | |
| Podwójnie zaślepiona 32 tygodnie | Humira/MTX (N = 38) | Placebo/MTX (N = 37) | Humira (N = 30) | Placebo (N = 28) |
| Reaktywacja choroby po zakończeniu okresu 32 tygodni[a] (n/N) | 36,8% (14/38) | 64,9% (24/37)[b] | 43,3% (13/30) | 71,4% (20/28)[c] |
| Mediana czasu do reaktywacji choroby | > 32 tygodnie | 20 tygodni | > 32 tygodnie | 14 tygodni |

[a] Odpowiedzi 30/50/70 w pediatrycznej skali ACR w 48. tygodniu istotnie większe niż u pacjentów otrzymujących placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie w 16. tygodniu (n = 144), odpowiedzi 30/50/70/90 w pediatrycznej skali ACR utrzymywały się przez okres do sześciu lat w fazie otwartej będącej kontynuacją badania (ang. *open label extension*, OLE) u pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira przez cały okres trwania badania. Ogółem 19 pacjentów (11 w grupie wiekowej 4 do 12 lat w chwili rozpoczęcia leczenia oraz 8 pacjentów w grupie wiekowej 13 do 17 lat w chwili rozpoczęcia leczenia) leczono przez 6 lat lub dłużej.

Na ogół, odpowiedź na leczenie była lepsza i u mniejszej liczby pacjentów stwierdzono przeciwciała, gdy stosowano w skojarzeniu produkt Humira i MTX w porównaniu do produktu Humira w monoterapii. Biorąc pod uwagę te wyniki zaleca się stosowanie produktu Humira w skojarzeniu z MTX lub stosowanie w monoterapii u pacjentów, dla których MTX nie jest odpowiedni (patrz punkt 4.2).

pJIA II

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w otwartym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym u 32 dzieci (w wieku od 2 do <4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała <15 kg) z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wielostawowym MIZS. Pacjenci otrzymywali produkt Humira 24 mg/m$^2$ pc., do maksymalnie 20 mg co drugi tydzień jako dawkę pojedynczą we wstrzyknięciu podskórnym przez co najmniej 24 tygodnie. W okresie badania większość pacjentów przyjmowała równocześnie MTX, a mniej z nich informowało o stosowaniu kortykosteroidów lub NLPZ.

W 12. i 24. tygodniu, gdy zastosowano analizę obserwowanych danych, odsetek odpowiedzi 30 w pediatrycznej skali ACR wynosił odpowiednio 93,5% i 90,0%. Odsetek uczestników badania, którzy osiągnęli odpowiedź 50/70/90 w pediatrycznej skali ACR w 12. i 24. tygodniu wynosił odpowiednio 90,3%/61,3%/38,7% oraz 83,3%/73,3%/36,7%. Wśród tych, którzy odpowiedzieli na leczenie (odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR) w 24. tygodniu (n=27 z 30 pacjentów), odpowiedź 30 w pediatrycznej skali ACR utrzymywała się do 60 tygodni w fazie OLE u pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira przez cały ten okres. Ogółem, 20 uczestników badania leczono przez 60 tygodni lub dłużej.

*Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą z udziałem 46 dzieci (w wieku od 6 do 17 lat), u których rozpoznano umiarkowaną postać zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych. Pacjenci byli losowo przydzielani albo do grupy otrzymującej produkt Humira w dawce 24 mg/m$^2$ pc. do maksymalnie 40 mg albo do grupy otrzymującej placebo; produkty podawano co drugi tydzień przez okres 12 tygodni. Po fazie badania prowadzonej metodą podwójnie zaślepioną nastąpiła faza otwarta (ang. *open-label*, OL), podczas której pacjentom podawano produkt Humira w dawce 24 mg/m$^2$ pc. do maksymalnie 40 mg, co drugi tydzień, podskórnie, przez dodatkowy okres do 192 tygodni. Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów (obrzęk z innego powodu niż zniekształcenie lub stawy, w których wystąpiło ograniczenie ruchomości oraz ból i (lub) tkliwość) w okresie od początku badania do tygodnia 12., która wyniosła średnio -62,6% (mediana zmiany procentowej -88,9%) w grupie otrzymującej produkt Humira w porównaniu z -11,6% (mediana zmiany procentowej -50,0%) w grupie otrzymującej placebo. Poprawa pod względem liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów utrzymywała się w fazie OL do 156. tygodnia wyłącznie u 26 z 31 (84%) pacjentów w grupie otrzymującej produkt Humira, którzy pozostali w badaniu. U większości pacjentów odnotowano kliniczną poprawę pod względem drugorzędowych punktów końcowych, takich jak liczba przyczepów ścięgnistych objętych zapaleniem, liczba tkliwych stawów (ang. *tender joint count*, TJC), liczba obrzękniętych stawów (ang. *swollen joint count*, SJC) oraz odpowiedź 50 i 70 w pediatrycznej skali ACR; poprawa ta nie była jednak istotna statystycznie.

*Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży*

Skuteczność produktu Humira oceniano w randomizowanym kontrolowanym podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym u 114 pacjentów pediatrycznych w wieku od 4 lat z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu w skali PGA ≥ 4 [definiowana jako ogólna ocena lekarska (ang. *Physician's Global Assessment*) lub zmienione chorobowo > 20% powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area*, BSA) lub zmienione chorobowo > 10% powierzchni ciała z bardzo pogrubiałymi zmianami skórnymi lub wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 20 lub ≥ 10 z istotnym klinicznie zajęciem twarzy, genitaliów, dłoni i (lub) stóp] niewystarczająco kontrolowaną przy zastosowaniu leczenia miejscowego i helioterapii lub fototerapii.

Pacjenci otrzymywali produkt Humira 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 40 mg), 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień (do 20 mg) lub metotreksat 0,1 – 0,4 mg/kg mc. tygodniowo (do 25 mg). W 16. tygodniu dodatnią odpowiedź, świadczącą o skuteczności (np. PASI 75) wykazało więcej pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie produktem Humira 0,8 mg/kg mc. niż pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie produktem Humira w dawce 0,4 mg/kg mc. co drugi tydzień lub MTX.

**Tabela 27: Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży**
**Wyniki skuteczności w 16 tygodniu**

| | MTX[a] N=37 | Humira 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień N=38 |
|---|---|---|
| PASI 75[b] | 12 (32,4%) | 22 (57,9%) |
| PGA: czysta/prawie czysta[c] | 15 (40,5%) | 23 (60,5%) |
| [a]MTX = metotreksat<br>[b]P=0,027, Humira 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX<br>[c]P=0,083, Humira 0,8 mg/kg mc. w porównaniu do MTX | | |

U pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie PASI 75 i ocenę PGA „czysta" lub „prawie czysta" zaprzestano leczenia na okres do 36 tygodni i monitorowano ich pod kątem utraty kontroli choroby (tzn. pogorszenia oceny PGA o co najmniej dwa stopnie). Następnie pacjentów powtórnie poddano leczeniu adalimumabem 0,8 mg/kg mc. co drugi tydzień przez dodatkowe 16 tygodni i podczas powtórnego leczenia stwierdzono podobne odsetki odpowiedzi jak w poprzedniej fazie

podwójnie zaślepionej: odpowiedź na leczenie PASI 75 u 78,9% (15 z 19 pacjentów) i ocena PGA „czysta" lub „prawie czysta" u 52,6% (10 z 19 pacjentów).

W fazie otwartej badania, odpowiedzi na leczenie wyrażone PASI 75 i oceną PGA „czysta" lub „prawie czysta" utrzymywały się przez dodatkowe 52 tygodnie bez nowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

*Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży*

Nie ma badań klinicznych produktu Humira u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u pacjentów w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych pacjentów z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tym samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w populacji młodzieży z HS określono na podstawie profilu bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w podobnych lub częściej podawanych dawkach w różnych wskazaniach zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).

*Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) u dzieci i młodzieży*

Produkt Humira oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego dawkami ustalonymi w zależności od masy ciała pacjenta (< 40 kg lub ≥ 40 kg) u 192 pacjentów między 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co definiowano jako wartość pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30. Pacjenci musieli wcześniej bez powodzenia otrzymywać standardowe leczenie stosowane w ChL-C [w tym lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący]. Możliwe było również włączenie pacjentów, którzy wcześniej przestali odpowiadać na infliksymab lub wystąpiła u nich nietolerancja infliksymabu.

W próbie otwartej wszyscy pacjenci otrzymali w okresie indukcji dawkę zależną od masy ciała w momencie rozpoczęcia badania: 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu – pacjenci o masie ciała ≥ 40 kg oraz odpowiednio 80 mg i 40 mg – pacjenci o masie ciała < 40 kg.

W 4. tygodniu, pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 w zależności od ich aktualnej masy ciała do jednego z dwóch schematów leczenia podtrzymującego: „mała dawka" lub „standardowa dawka", co przedstawiono w Tabeli 28.

**Tabela 28**
**Schemat leczenia podtrzymującego**

| Masa ciała pacjenta | Mała dawka | Standardowa dawka |
|---|---|---|
| < 40 kg | 10 mg co drugi tydzień | 20 mg co drugi tydzień |
| ≥ 40 kg | 20 mg co drugi tydzień | 40 mg co drugi tydzień |

*Wyniki dotyczące skuteczności*

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 26. tygodniu, co definiowano jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10.

Odsetki uzyskania remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w Tabeli 29. Odsetki zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w Tabeli 30.

| Tabela 29<br>Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży<br>Remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI | | | |
|---|---|---|---|
| | **Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień N=93** | **Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień N=95** | **Wartość p*** |
| **26. tydzień** | | | |
| Remisja kliniczna | 38,7% | 28,4% | 0,075 |
| Odpowiedź kliniczna | 59,1% | 48,4% | 0,073 |
| **52. tydzień** | | | |
| Remisja kliniczna | 33,3% | 23,2% | 0,100 |
| Odpowiedź kliniczna | 41,9% | 28,4% | 0,038 |
| * Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką. | | | |

| Tabela 30<br>Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży<br>Zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok | | | |
|---|---|---|---|
| | **Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień** | **Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień** | **Wartość p[1]** |
| **Zaprzestanie przyjmowania kortykosteroidów** | **N= 33** | **N=38** | |
| 26. tydzień | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| 52. tydzień | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| **Zaprzestanie przyjmowania leków immunomodulujących[2]** | **N=60** | **N=57** | |
| 52. tydzień | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| **Remisja przetok[3]** | **N=15** | **N=21** | |
| 26. tydzień | 46,7% | 38,1% | 0,608 |
| 52. tydzień | 40,0% | 23,8% | 0,303 |

[1] Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.
[2] Jeśli pacjent spełniał kryterium odpowiedzi klinicznej, leczenie immunosupresyjne można było przerwać wyłącznie w 26. tygodniu lub po 26. tygodniu, według uznania badacza.
[3] Definiowane jako zamknięcie wszystkich przetok czynnych w czasie rozpoczynania badania, które obserwowano podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt po rozpoczęciu badania.

W obydwu leczonych grupach, w 26. i 52. tygodniu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie (poprawę) w stosunku do wartości wyjściowych wskaźnika masy ciała i tempa wzrostu.

W obydwu grupach obserwowano również istotną statystycznie i klinicznie poprawę w stosunku do wartości wyjściowych parametrów jakości życia (w tym IMPACT III).

Stu pacjentów (n=100) z badania klinicznego populacji dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długookresowym otwartym badaniu kontynuacyjnym. Po 5 latach leczenia adalimumabem, z 50 pacjentów pozostających w badaniu 74,0% (37/50) nadal było w remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) nadal wykazywało odpowiedź kliniczną wg. wskaźnika PCDAI.

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą u 93 pacjentów pediatrycznych

w wieku od 5 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo od 6 do 12 punktów z oceną obrazu endoskopowego od 2 do 3 punktów, potwierdzona przez centralną weryfikację badania endoskopowego), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub go nie tolerowali. Około 16% pacjentów biorących udział w badaniu było uprzednio poddanych nieskutecznemu leczeniu antagonistą TNF. Pacjentom, którzy w chwili włączenia do badania otrzymywali kortykosteroidy, zezwolono na stopnione zmniejszanie ich dawki po upływie 4. tygodnia.

W fazie indukcyjnej badania, 77 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 3:2 do grup otrzymujących leczenie produktem Humira, podawane metodą podwójnie ślepej próby w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu lub w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. Obie grupy otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu. Po wprowadzeniu zmiany do projektu badania, pozostałych 16 pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy indukcyjnej, otrzymało w badaniu otwartym leczenie produktem Humira w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

W 8. tygodniu, 62 pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną wg częściowej skali Mayo (ang. *Partial Mayo Score*, PMS; zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny wg PMS o $\geq 2$ punkty i $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej), zostało przydzielonych losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące produktem Humira metodą podwójnie ślepej próby w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień lub w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. Przed wprowadzeniem zmiany do projektu badania, 12 dodatkowym pacjentom, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną wg PMS, przydzielono losowo placebo, ale nie uwzględniono ich w konfirmacyjnej analizie skuteczności.

Zaostrzenie choroby zdefiniowano jako wzrost oceny wg PMS o co najmniej 3 punkty (u pacjentów z oceną wg PMS od 0 do 2 w 8. tygodniu), o co najmniej 2 punkty (u pacjentów z oceną wg PMS od 3 do 4 w 8. tygodniu) lub o co najmniej 1 punkt (u pacjentów z oceną wg PMS od 5 do 6 w 8. tygodniu).

Pacjenci, którzy spełniali kryteria zaostrzenia choroby w 12. lub po 12. tygodniu, zostali przydzieleni losowo do otrzymywania dawki reindukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) lub 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg), a następnie kontynuowali oni przyjmowanie odpowiednich dawek podtrzymujących.

*Wyniki dotyczące skuteczności*

Współistniejącymi, pierwszorzędowymi punktami końcowymi były remisja kliniczna wg PMS (zdefiniowana jako ocena punktowa PMS $\leq 2$ oraz brak oceny punktowej $> 1$ dla któregoś parametru) w 8. tygodniu oraz remisja kliniczna wg pełnej skali Mayo (ang. *Full Mayo Score*, FMS) (zdefiniowana jako ocena punktowa w skali Mayo $\leq 2$ oraz brak oceny punktowej $> 1$ dla któregoś parametru) w 52. tygodniu u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną wg PMS w 8. tygodniu.

Wskaźniki remisji klinicznej wg PMS w 8. tygodniu u pacjentów w każdej grupie leczenia indukcyjnego produktem Humira metodą podwójnie ślepej próby zostały przedstawione w Tabeli 31.

**Tabela 31: Remisja kliniczna wg PMS w 8. tygodniu**

| | **Humira[a] Maksymalnie 160 mg w 0. tygodniu / placebo w 1. tygodniu** N=30 | **Humira[b, c] Maksymalnie 160 mg w 0. i 1. tygodniu** N=47 |
|---|---|---|
| Remisja kliniczna | 13/30 (43,3%) | 28/47 (59,6%) |

[a] Humira w dawce 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i Humira w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[b] Humira w dawce 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej produktu Humira podawanej metodą otwartej próby wynoszącej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu.
Uwaga 2: Uznano, że pacjenci dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.

W 52. tygodniu oceniono remisję kliniczną wg FMS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 8. tygodniu, odpowiedź kliniczną wg FMS (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny punktowej w skali Mayo o ≥ 3 punkty i ≥ 30% w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, gojenie się błony śluzowej (zdefiniowane jako ocena parametru endoskopowego w skali Mayo ≤ 1) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, remisję kliniczną wg FMS u pacjentów będących w remisji w 8. tygodniu oraz odsetek uczestników badania pozostających w remisji bez stosowania kortykosteroidów wg FMS wśród odpowiadających na leczenie w 8. tygodniu. Ocenie poddano pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira metodą podwójnie ślepej próby w dawkach podtrzymujących maksymalnie 40 mg co drugi tydzień (0,6 mg/kg) oraz maksymalnie 40 mg co tydzień (0,6 mg/kg) (Tabela 32).

**Tabela 32: Wyniki skuteczności w 52. tygodniu**

| | **Humira[a] Maksymalnie 40 mg co drugi tydzień** N=31 | **Humira[b] Maksymalnie 40 mg co tydzień** N=31 |
|---|---|---|
| Remisja kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu | 9/31 (29,0%) | 14/31 (45,2%) |
| Odpowiedź kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu | 19/31 (61,3%) | 21/31 (67,7%) |
| Wygojenie błony śluzowej u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu | 12/31 (38,7%) | 16/31 (51,6%) |
| Remisja kliniczna u pozostających w remisji wg PMS w 8. tygodniu | 9/21 (42,9%) | 10/22 (45,5%) |
| Remisja bez stosowania kortykosteroidów u odpowiadających na leczenie w skali PMS w 8. tygodniu[c] | 4/13 (30,8%) | 5/16 (31,3%) |

[a] Humira w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.
[b] Humira w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień.
[c] U pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy w czasie włączenia do badania.
Uwaga: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi badania w 52. tygodniu.

Dodatkowymi, eksploracyjnymi punktami końcowymi dla oceny skuteczności były odpowiedź kliniczna według pediatrycznego współczynnika aktywności wrzodziejącego jelita grubego (ang. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (zdefiniowana jako zmniejszenie oceny wg PUCAI o ≥ 20 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) oraz remisja kliniczna wg PUCAI (zdefiniowana jako ocena wartości wskaźnika PUCAI < 10) w 8. i 52. tygodniu (Tabela 33).

**Tabela 33: Wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych wg PUCAI**

| | **8. tydzień** | |
|---|---|---|
| | **Humira[a] Maksymalnie 160 mg w 0. tygodniu / placebo w 1. tygodniu** N=30 | **Humira[b,c] Maksymalnie 160 mg w 0. i 1. tygodniu** N=47 |
| Remisja kliniczna wg PUCAI | 10/30 (33,3%) | 22/47 (46,8%) |
| Odpowiedź kliniczna wg PUCAI | 15/30 (50,0%) | 32/47 (68,1%) |
| | **52. tydzień** | |
| | **Humira[d] Maksymalnie 40 mg co drugi tydzień** N=31 | **Humira[e] Maksymalnie 40 mg co tydzień** N=31 |
| Remisja kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w 8. tygodniu | 14/31 (45,2%) | 18/31 (58,1%) |
| Odpowiedź kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w 8. tygodniu | 18/31 (58,1%) | 16/31 (51,6%) |

[a] Humira w dawce 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i Humira w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[b] Humira w dawce 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej produktu Humira podawanej metodą otwartej próby wynoszącej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[d] Humira w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.
[e] Humira w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień.
Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu.
Uwaga 2: Uznano, że pacjenci, dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.
Uwaga 3: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi badania w 52. tygodniu.

Dwóch na sześciu pacjentów (33%) leczonych produktem Humira, którzy otrzymali leczenie reindukcyjne w trakcie leczenia podtrzymującego, osiągnęło odpowiedź kliniczną wg FMS w 52. tygodniu.

*Jakość życia*

W grupach leczonych produktem Humira zaobserwowano znaczącą klinicznie poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie oceny punktowej wg kwestionariusza IMPACT III oraz kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i aktywności życiowej (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI) dotyczącej opiekuna.

W grupach leczonych adalimumabem, u pacjentów otrzymujących dużą dawkę podtrzymującą wynoszącą maksymalnie 40 mg (0,6 mg/kg) co tydzień, zaobserwowano znaczące klinicznie zwiększenie (poprawę) szybkości wzrostu oraz wskaźnika masy ciała (BMI) w stosunku do wartości wyjściowej.

*Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży*

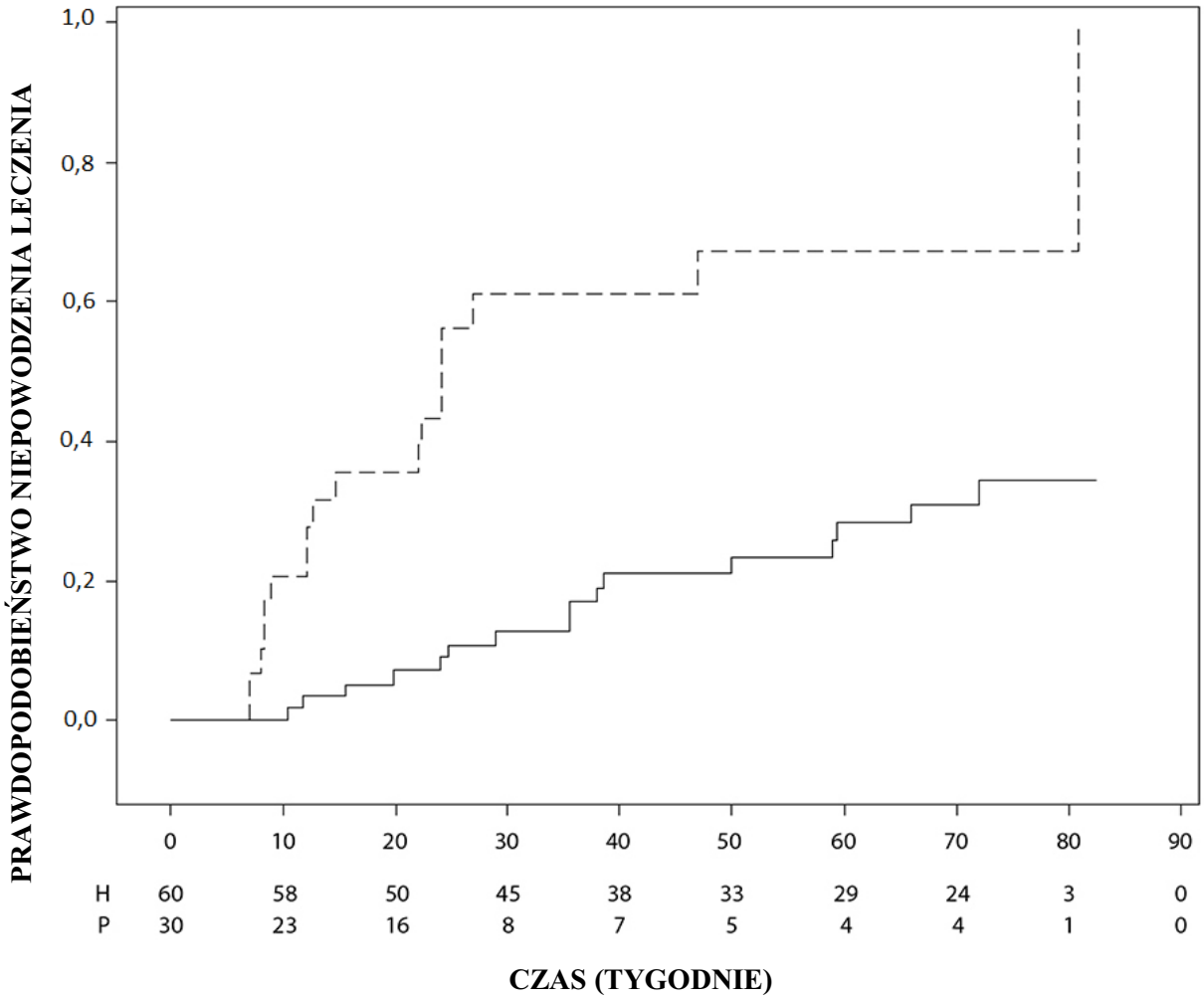
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do < 18 lat z czynnym, związanym z MIZS nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab 20 mg (jeśli <30 kg) lub adalimumab 40 mg (jeśli ≥ 30 kg) co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia". Kryteriami niepowodzenia leczenia były nasilenie lub utrzymujący się brak poprawy zapalenia oka lub częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie leków oraz przerwanie leczenia na dłuższy okres.

*Odpowiedź kliniczna*

W porównaniu do placebo, adalimumab istotnie wydłużył czas do niepowodzenia leczenia (patrz Rycina 3, p <0,0001 na podstawie testu log-rank). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 24,1 tygodnie u uczestników badania otrzymujących placebo, a u uczestników leczonych adalimumabem mediany czasu do niepowodzenia leczenia nie można było oszacować, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych uczestników badania. Adalimumab istotnie zmniejszył ryzyko niepowodzenia leczenia o 75% w porównaniu do placebo, jak to wykazał współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR = 0,25 [95% CI: 0,12, 0,49]).

**Rycina 3. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w badaniu klinicznym w zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży**




Uwaga: P = placebo (liczba zagrożonych pacjentów); H = HUMIRA (liczba zagrożonych pacjentów)

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił od 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji ($V_{SS}$) wynosiła od 5 do 6 litrów, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31-96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wzrastało w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki.

Po podaniu podskórnym dawki 24 mg/m$^2$ pc. (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (WMIZS) w wieku od 4 do 17 lat średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane od 20. do 48. tygodnia) wynosiło 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV - współczynnik zmienności), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów z wielostawowym MIZS w wieku od 2 do < 4 lat lub w wieku 4 lat i starszych o masie ciała < 15 kg, którym podawano adalimumab w dawce 24 mg/m$^2$ pc., średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym wynosiło 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV), gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV), gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

U pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych, po podawaniu dawki 24 mg/m$^2$ pc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień, średnie minimalne stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym (wartości oznaczane w 24 tygodniu) wyniosły 8,8 ± 6,6 µg/ml, gdy adalimumab stosowano bez metotreksatu i 11,8 ± 4,3 µg/ml, gdy stosowano jednocześnie metotreksat.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych, średnie (± SD) minimalne stężenie (ang. *trough*) adalimumabu w stanie stacjonarnym, w 68 tygodniu wynosiło 8,0 ± 4,6 µg/ml.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą, średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) w stanie stacjonarnym wynosiło 5 µg/ml, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

Po podaniu dawki 0,8 mg/kg mc. (maksymalnie 40 mg) podskórnie co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą), średnie ± SD minimalne stężenie adalimumabu w stanie stacjonarnym wynosiło w przybliżeniu 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

U dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, po podaniu dawki 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu, minimalne (ang. *trough*) stężenie adalimumabu w surowicy wynosiło w przybliżeniu 7 do 8 µg/ml w 2. i 4. tygodniu. W okresie leczenia adalimumabem 40 mg raz w tygodniu średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w 12. tygodniu do 36. tygodnia włącznie wynosiło w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Ekspozycję na adalimumab u młodzieży z HS określano stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i symulację w oparciu o farmakokinetykę w różnych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczyca u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych). Zalecany schemat dawkowania w HS u młodzieży, to 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ masa ciała może wpływać na ekspozycję na adalimumab, u młodzieży z większą masą ciała i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie może być korzystne zastosowanie dawki zalecanej dla dorosłych, to jest 40 mg co tydzień.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po podaniu dawki nasycającej 80 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 40 mg produktu Humira w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy wynoszące około 5,5 µg/ml. Po podaniu dawki nasycającej 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 80 mg produktu Humira w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenie minimalne adalimumabu w surowicy wynoszące około 12 µg/ml. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą 40 mg produktu Humira co drugi tydzień w stanie stacjonarnym obserwowano średnie stężenia minimalne wynoszące około 7 µg/ml.

U pacjentów pediatrycznych z ChL-C o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w próbie otwartej w okresie indukcji dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio w tygodniach 0 i 2, w zależności od masy ciała (40 kg stanowiło punkt odcięcia). W 4. tygodniu

pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące dawką standardową (40/20 mg co drugi tydzień) lub małą dawką (20/10 mg co drugi tydzień) w zależności od masy ciała. Średnie (±SD) minimalne stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacjentów ≥ 40 kg (160/80 mg) oraz 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacjentów < 40 kg (80/40 mg).

U pacjentów, którzy pozostali w grupach terapeutycznych, do jakich ich losowo przydzielono, średnie (±SD) minimalne stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły 9,5 ± 5,6 µg/ml w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz 3,5 ± 2,2 µg/ml w grupie otrzymującej małą dawkę. Średnie minimalne stężenia utrzymywały się u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie adalimumabem co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono intensywność dawkowania z podawania co drugi tydzień na podawanie co tydzień, średnie (±SD) stężenia adalimumabu w surowicy w 52. tygodniu wynosiły 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg co tydzień) oraz 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg co tydzień).

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w okresie indukcji, po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 80 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy wynosiły około 12 µg/ml. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg produktu Humira co drugi tydzień średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły około 8 µg/ml.

Po podskórnym podaniu dawki zależnej od masy ciała wynoszącej 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło 5,01 ± 3,28 µg/ml. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień, średnie (± SD) minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło 15,7 ± 5,60 µg/ml.

U dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka po podaniu dawki nasycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 1 tygodnia, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka określano stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i symulację w oparciu o farmakokinetykę w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczyca u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych). Nie ma dostępnych danych o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku < 6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują, że w przypadku nieobecności metotreksatu, dawka nasycająca może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji układowej.

Stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i farmakokinetyki/farmakodynamiki i symulację przewidywano porównywalną ekspozycję na adalimumab i skuteczność u pacjentów leczonych dawką 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z dawką 40 mg co tydzień (w tym dorosłych pacjentów z RZS, HS, WZJG, ChL-C lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChL-C i WZJG).

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży

Na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z WMIZS (pJIA i ERA) stwierdzono związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniami w osoczu, a odpowiedzią PedACR 50. Pozorne stężenie adalimumabu w osoczu dające 50% maksymalnego prawdopodobieństwa odpowiedzi PedACR 50 (EC50) wynosiło 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniem adalimumabu a skutecznością u dzieci i młodzieży z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) stwierdzono dla

odpowiedzi PASI 75 i PGA, odpowiednio „czysta” lub „prawie czysta”. Odpowiedzi PASI 75 i PGA „czysta” lub „prawie czysta” zwiększały się wraz ze zwiększaniem się stężeń adalimumabu, w obydwu przypadkach przy podobnej pozornej wartości EC50 wynoszącej w przybliżeniu 4,5 µg/ml (95% CI odpowiednio 0,4-47,6 i 1,9-10,5).

Eliminacja

Populacyjne analizy farmakokinetyki uwzględniające dane od ponad 1 300 pacjentów z RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu adalimumabu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. *anti-adalimumab antibodies*, AAA)] było niższe u pacjentów z mierzalnym stężeniem AAA.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Nie badano stosowania produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badania genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na małpach makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano ani badań potencjalnego działania rakotwórczego ani standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni oraz powstawanie neutralizujących przeciwciał u gryzoni.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Pojedyncza ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz mogą być przechowywane w temperaturze maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni. Strzykawkę lub wstrzykiwacz należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie została zużyta w ciągu 14 dni.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szkło typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Opakowania zawierają:
- 1 ampułko-strzykawkę (0,4 ml jałowego roztworu) i 1 gazik nasączony alkoholem, w blistrze.
- 2 ampułko-strzykawki (0,4 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, w blistrze.
- 4 ampułko-strzykawki (0,4 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, w blistrze.
- 6 ampułko-strzykawek (0,4 ml jałowego roztworu), każda z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, w blistrze.

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (z ampułko-strzykawką) do jednorazowego użytku do stosowania przez pacjenta. Strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza jest szklana (typ I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Opakowania zawierają:
- 1 wstrzykiwacz (0,4 ml jałowego roztworu) i 2 gaziki nasączone alkoholem, w blistrze.
- 2 wstrzykiwacze (0,4 ml jałowego roztworu), każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, w blistrze.
- 4 wstrzykiwacze (0,4 ml jałowego roztworu), każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, w blistrze.
- 6 wstrzykiwaczy (0,4 ml jałowego roztworu), każdy z 1 gazikiem nasączonym alkoholem, w blistrze.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 września 2003
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 września 2008

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Każda ampułko-strzykawka 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 80 mg adalimumabu.

Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Każdy wstrzykiwacz 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawiera 80 mg adalimumabu.

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,8 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 80 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań. (wstrzyknięcie)

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:

- leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca.
- leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem.

Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że produkt leczniczy Humira stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczyca

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS)

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie układowe HS (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym kortykosteroidy i (lub) 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego rodzaju leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u pacjentów u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.

Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy jest ono nietolerowane lub, u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt Humira jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira skonsultowali się

z odpowiednim lekarzem specjalistą (patrz punkt 4.4). Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać „Kartę Przypominającą dla Pacjenta".

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za właściwe i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

W czasie leczenia produktem Humira należy zoptymalizować inne stosowane jednocześnie leczenie [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi].

Dawkowanie

*Reumatoidalne zapalenie stawów*

Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Humira należy kontynuować podawanie metotreksatu.

W czasie leczenia produktem Humira można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub leków przeciwbólowych. Odnośnie stosowania w skojarzeniu z innymi niż metotreksat lekami modyfikującymi przebieg choroby, patrz punkty 4.4 i 5.1.

W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Humira w dawce 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania adalimumabu do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy ponownie rozważyć czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Łuszczyca*

Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień. Produkt Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu jest dostępny jako dawka podtrzymująca.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Po upływie 16 tygodni, u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. U pacjenta z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem produktu Humira 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1). Jeśli osiągnie się wystarczającą odpowiedź na leczenie dawką 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień, dawkę można następnie zmniejszyć do 40 mg co drugi tydzień.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych*

Zalecany schemat dawkowania produktu Humira u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) to początkowo 160 mg w 1. dniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg jednego dnia lub jako jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie 80 mg dwa tygodnie później w 15. dniu. Dwa tygodnie później (29. dzień) należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Humira można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Humira pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjenta, u którego w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

W przypadku przerwania leczenia, można powtórnie zastosować produkt Humira 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień (patrz punkt 5.1).

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Choroba Leśniowskiego-Crohna*

Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie indukcji u dorosłych pacjentów z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego to dawka 80 mg w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, można zastosować następujący schemat dawkowania: 160 mg w tygodniu 0 (podawane jako dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg jednego dnia lub jako jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach), a następnie 80 mg w 2. tygodniu. Należy jednak zdawać sobie sprawę, że ryzyko zdarzeń niepożądanych jest większe podczas indukcji.

Po leczeniu indukcyjnym, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Ewentualnie, jeśli pacjent przerwał stosowanie produktu Humira, a objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby nawróciły, można ponownie zacząć podawanie produktu Humira. Doświadczenie związane z wznowieniem podawania po upływie więcej niż 8 tygodni od podania poprzedniej dawki jest niewielkie.

Podczas leczenia podtrzymującego można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej.

U niektórych pacjentów, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

U niektórych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie do 4. tygodnia może być korzystne kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie. Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie w tym okresie.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego*

Zalecany schemat dawkowania produktu Humira w okresie leczenia indukcyjnego u dorosłych pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wynosi 160 mg w tygodniu 0 (podawane jako dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg jednego dnia lub jako jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach) oraz 80 mg w 2. tygodniu. Po leczeniu indukcyjnym, zalecana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

Podczas leczenia podtrzymującego, można stopniowo zmniejszać dawkę kortykosteroidów zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.

U niektórych pacjentów, u których występuje zmniejszenie odpowiedzi na leczenie dawką 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg produktu Humira co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj osiąga się w ciągu 2 – 8 tygodni leczenia. Nie należy kontynuować leczenia produktem Humira u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Zapalenie błony naczyniowej oka*

Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka to dawka początkowa 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej, dawka 40 mg podawana co drugi tydzień. Produkt Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu jest dostępny jako dawka podtrzymująca. Doświadczenie w rozpoczynaniu leczenia wyłącznie produktem Humira jest ograniczone. Leczenie produktem Humira można rozpocząć w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz (lub) innymi niebiologicznymi lekami immunomodulującymi. Po upływie dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem Humira, dawkę jednocześnie stosowanych kortykosteroidów można stopniowo zmniejszać, zgodnie z praktyką kliniczną.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Specjalne populacje

<u>Pacjenci w podeszłym wieku</u>

Nie jest wymagana zmiana dawkowania.

<u>Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby</u>

Nie badano stosowania produktu Humira w tych populacjach pacjentów. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

*Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży*

Ustalono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Humira u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat w łuszczycy zwyczajnej (plackowatej). Zalecana dawka produktu Humira nie powinna być większa niż 40 mg.

*Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży (w wieku od 12 lat, o masie ciała co najmniej 30 kg)*

Nie ma badań klinicznych produktu Humira u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Dawkowanie produktu Humira u tych pacjentów ustalono na podstawie modelowania farmakokinetyki i symulacji (patrz punkt 5.2).

Zalecana dawka produktu Humira to 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień, podawane we wstrzyknięciu podskórnym.

U pacjentów w wieku młodzieńczym z niewystarczającą odpowiedzią na produkt Humira w dawce 40 mg co drugi tydzień można rozważyć zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień.

Jeśli to konieczne, w okresie leczenia produktem Humira można kontynuować stosowanie antybiotyków. Zaleca się, aby w okresie leczenia produktem Humira pacjenci codziennie przemywali zmiany skórne wywołane przez HS środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 12 tygodni u pacjenta, u którego w tym okresie nie nastąpiła poprawa.

W przypadku przerwania leczenia, można powtórnie zastosować produkt Humira, jeśli to wskazane.

Należy okresowo oceniać korzyści i ryzyko związane z długookresową terapią (patrz dane dotyczące dorosłych pacjentów w punkcie 5.1).

Stosowanie produktu Humira u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży*

Zalecana dawka produktu Humira u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku od 6 do 17 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 1). Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

**Tabela 1. Dawka produktu Humira u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna**

| Masa ciała pacjenta | Dawka indukcyjna | Dawka podtrzymująca począwszy od 4. tygodnia |
|---|---|---|
| < 40 kg | • 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu<br><br>Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania:<br>• 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu | 20 mg co drugi tydzień |
| ≥ 40 kg | • 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu<br><br>Jeśli istnieje potrzeba uzyskania szybszej odpowiedzi na leczenie, uwzględniając, że ryzyko zdarzeń niepożądanych może być większe kiedy stosuje się wyższą dawkę indukcyjną, można zastosować następujący schemat dawkowania:<br>• 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu | 40 mg co drugi tydzień |

U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, może być korzystne zwiększenie dawkowania:
- < 40 kg: 20 mg co tydzień
- ≥ 40 kg: 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie u pacjenta, który nie odpowiedział na leczenie do 12. tygodnia.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Stosowanie produktu Humira u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży*

Zalecana dawka produktu Humira u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w wieku od 6 do 17 lat, ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 2). Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

**Tabela 2. Dawka produktu Humira u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego**

| Masa ciała pacjenta | Dawka indukcyjna | Dawka podtrzymująca, począwszy od 4. tygodnia* |
|---|---|---|
| < 40 kg | • 80 mg w 0. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 80 mg) oraz<br>• 40 mg w 2. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 40 mg) | • 40 mg co drugi tydzień |
| ≥ 40 kg | • 160 mg w 0. tygodniu (podawane jako dwa wstrzyknięcia 80 mg w jednym dniu lub jako dwa wstrzyknięcia 80 mg na dobę w dwóch kolejnych dniach) oraz | • 80 mg co drugi tydzień |

| | | |
|---|---|---|
| | • 80 mg w 2. tygodniu (podawane jako jedno wstrzyknięcie 80 mg) | |

* Pacjenci pediatryczni, którzy ukończyli 18 lat podczas leczenia produktem Humira, powinni kontynuować leczenie przepisaną dawką podtrzymującą.

Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż 8 tygodni u pacjentów, którzy nie wykazali oznak odpowiedzi na leczenie w tym okresie.

Stosowanie produktu Humira u pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

*Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży*

Zalecana dawka produktu Humira u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka, w wieku od 2 lat ustalana jest w zależności od masy ciała pacjenta (Tabela 3). Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

W zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży nie ma doświadczenia w leczeniu produktem Humira bez jednoczesnego leczenia metotreksatem.

**Tabela 3. Dawka produktu Humira u dzieci i młodzieży z zapaleniem błony naczyniowej oka**

| Masa ciała pacjenta | Schemat dawkowania |
|---|---|
| < 30 kg | 20 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem |
| ≥ 30 kg | 40 mg co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem |

Rozpoczynając leczenie produktem Humira, dawkę nasycającą 40 mg u pacjentów < 30 kg lub 80 mg u pacjentów ≥ 30 kg można podać jeden tydzień przed rozpoczęciem leczenia podtrzymującego. Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania dawki nasycającej produktu Humira u dzieci w wieku < 6 lat (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktu Humira u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zaleca się coroczną ocenę korzyści i ryzyka związanego z kontynuacją długookresowego leczenia (patrz punkt 5.1).

Produkt Humira może być dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Sposób podawania

Produkt Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Produkt Humira jest dostępny w innych dawkach i (lub) postaciach.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne (patrz punkt 4.4).

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego dokładnie monitorować w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem Humira. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Leczenia produktem Humira nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem Humira (patrz *Inne zakażenia oportunistyczne).*

Pacjentów, u których w czasie leczenia produktem Humira wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie. Jeśli u pacjenta wystąpi nowe ciężkie zakażenie lub posocznica, należy zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze, a podawanie produktu Humira należy wstrzymać do czasu opanowania zakażenia. Lekarze powinni zachować ostrożność rozważając użycie produktu Humira u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub w stanach, które mogą zwiększać skłonność do zakażeń, w tym jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych.

*Ciężkie zakażenia*

U pacjentów otrzymujących produkt Humira zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, lub inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i pneumocystoza.

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, septyczne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

*Gruźlica*

U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira wszystkich pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej jak i nieczynnej („utajonej") gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez pacjenta gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich pacjentów

należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w „Karcie Przypominającej dla Pacjenta". Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Humira (patrz punkt 4.3).

We wszystkich opisanych poniżej sytuacjach należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem.

W przypadku podejrzewania utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy.

W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy, przed rozpoczęciem podawania produktu Humira, należy rozpocząć profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze, zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

Zastosowanie profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, przed rozpoczęciem stosowania produktu Humira, należy również rozważyć u pacjentów z kilkoma lub z istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia gruźlicy pomimo ujemnego wyniku badania w kierunku gruźlicy oraz u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w przeszłości, u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego leczenia.

Mimo zastosowania profilaktycznego leczenia przeciwgruźliczego, wśród pacjentów leczonych produktem Humira wystąpiły przypadki reaktywacji gruźlicy. U niektórych pacjentów wcześniej z powodzeniem leczonych z powodu czynnej gruźlicy, w czasie leczenia produktem Humira ponownie rozwinęła się gruźlica.

Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem Humira lub po jego zakończeniu.

*Inne zakażenia oportunistyczne*

U pacjentów otrzymujących produkt Humira obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

U pacjentów, u których wystąpią takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, jak gorączka, złe samopoczucie, utrata masy ciała, poty, kaszel, duszność oraz (lub) nacieki w płucach lub inna poważna choroba ogólnoustrojowa z współistniejącym wstrząsem lub bez wstrząsu, należy podejrzewać grzybicze zakażenie inwazyjne oraz natychmiast przerwać podawanie produktu Humira. U tych pacjentów rozpoznanie oraz zastosowanie empirycznej terapii przeciwgrzybiczej należy ustalić w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi.

<u>Reaktywacja zapalenia wątroby typu B</u>

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nosicieli HBV, którzy wymagają leczenia produktem Humira, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnego zakażenia HBV. Brak wystarczających informacji uzyskanych podczas leczenia pacjentów będących nosicielami HBV lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z antagonistami TNF w celu zapobiegania reaktywacji HBV. U pacjentów, u których wystąpi reaktywacja HBV należy zaprzestać podawania produktu Humira i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia podtrzymującego.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego oraz chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Humira, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem produktu Humira. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu produktu Humira. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Humira i rozpocząć właściwe leczenie.

Działanie immunosupresyjne

W badaniu 64 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych produktem Humira nie stwierdzono działania hamującego reakcje nadwrażliwości typu późnego, obniżenia stężenia immunoglobulin lub zmian w liczbie efektorowych komórek T, B, NK, monocytów/makrofagów oraz granulocytów obojętnochłonnych.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałą wysoce aktywną chorobą zapalną, co komplikuje oszacowanie ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano, wśród dzieci oraz młodzieży i młodych dorosłych (w wieku do 22 lat), których leczono lekami z grupy antagonistów TNF (rozpoczęcie leczenia ≤ 18. roku życia), w tym adalimumabem, nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach powodujące zgon. Około połowę przypadków stanowiły chłoniaki. W pozostałych przypadkach były to rozmaite nowotwory

złośliwe, w tym rzadkie nowotwory złośliwe zazwyczaj związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych lekami z grupy antagonistów TNF.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania produktu Humira wystąpiły u młodych dorosłych pacjentów leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelit. Należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu Humira. Nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem Humira (patrz punkt 4.8).

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie produktem Humira po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Humira. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla (patrz punkt 4.8).

W rozpoznawczym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu – innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, informowano o większej liczbie nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom przesiewowym w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Humira zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt Humira należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladość). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem Humira u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Podobne reakcje przeciwciał na standardową 23-walentną szczepionkę przeciw pneumokokom oraz triwalentną szczepionkę przeciw grypie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym

u 226 dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, których leczono adalimumabem lub placebo. Brak jest informacji odnośnie wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Humira.

Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

Pacjenci leczeni produktem Humira mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Humira u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Humira jest przeciwwskazana w umiarkowanej do ciężkiej niewydolności serca (patrz punkt 4.3). Należy przerwać leczenie produktem Humira u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Procesy autoimmunologiczne

Leczenie produktem Humira może powodować powstawanie autoprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia produktem Humira na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem Humira u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem Humira (patrz punkt 4.8).

Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych (patrz punkt 4.5).

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych produktem Humira jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem Humira należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących produkt Humira jest ograniczone.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Humira nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych produktem Humira pacjentów powyżej 65 rż. (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 rż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

Dzieci i młodzież

Patrz „Szczepienia" powyżej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,8 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 80 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badano stosowanie produktu Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów przyjmujących ten lek w monoterapii oraz u pacjentów przyjmujących równocześnie metotreksat. Tworzenie przeciwciał było mniejsze, gdy produkt Humira podawano z metotreksatem w porównaniu do stosowania w monoterapii. Podawanie produktu Humira bez metotreksatu spowodowało zwiększenie tworzenia się przeciwciał, zwiększenie klirensu i zmniejszenie skuteczności adalimumabu (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Humira i anakinry (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF").

Nie zaleca się stosowania w skojarzeniu produktu Humira i abataceptu (patrz punkt 4.4 „Równoczesne podawanie biologicznych DMARDs lub antagonistów TNF").

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej pięć miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Humira.

Ciąża

Znaczna liczba (około 2 100) prospektywnie rejestrowanych ciąż, zakończonych żywym urodzeniem ze znanym zakończeniem, w czasie których stosowano adalimumab, w tym ponad 1 500 ciąż, w czasie których stosowano adalimumab w pierwszym trymestrze, nie wskazuje na zwiększenie odsetka wad rozwojowych u noworodków.

Do prospektywnych rejestrów kohortowych włączono 257 kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC) leczonych adalimumabem przynajmniej w pierwszym trymestrze ciąży i 120 kobiet z RZS lub ChLC nieleczonych adalimumabem. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania urodzeń z poważną wadą wrodzoną. Współczynnik ciąż zakończonych urodzeniem przynajmniej jednego, żywego noworodka

z poważną wadą wrodzoną wynosił 6/69 (8,7%) u kobiet z RZS leczonych adalimumabem i 5/74 (6,8%) u nieleczonych kobiet z RZS (nieskorygowany OR 1,31, 95% CI 0,38-4,52) oraz 16/152 (10,5%) u kobiet z ChLC leczonych adalimumabem i 3/32 (9,4%) u nieleczonych kobiet z ChLC (nieskorygowany OR 1,14, 95% CI 0,31-4,16). Skorygowany OR (uwzględniający różnice początkowe) wynosił 1,10 (95% CI 0,45-2,73) łącznie dla RZS i ChLC. Dla drugorzędowych punktów końcowych samoistnych poronień, niewielkich wad wrodzonych, przedwczesnego porodu, wielkości płodu, poważnych lub oportunistycznych zakażeń, nie było wyraźnej różnicy między kobietami leczonymi a nieleczonymi adalimumabem, nie zgłaszano także martwych urodzeń oraz nowotworów. Na interpretację danych mogą mieć wpływ ograniczenia metodologiczne badania, w tym mała wielkość próby oraz brak randomizacji.

W badaniu toksyczności rozwojowej prowadzonym na małpach nie wykazano toksycznego działania na matkę, embriotoksyczności lub działania teratogennego. Niekliniczne dane o toksyczności pourodzeniowej adalimumabu nie są dostępne (patrz punkt 5.3).

Ze względu na hamujące działanie na TNFα, adalimumab podawany w okresie ciąży mógłby wpływać na prawidłową odpowiedź immunologiczną u noworodka. Adalimumab należy stosować w okresie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.

Adalimumab może przenikać przez łożysko do surowicy niemowląt, których matki leczono w okresie ciąży adalimumabem. W wyniku tego, u niemowląt może wystąpić zwiększone ryzyko zakażenia. U niemowląt narażonych na adalimumab w okresie życia płodowego nie zaleca się podawania żywych szczepionek (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG) przez okres 5 miesięcy od przyjęcia przez matkę ostatniej dawki adalimumabu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone dane opublikowane w literaturze wskazują, że adalimumab przenika do mleka ludzkiego w bardzo niewielkich stężeniach i występuje w mleku ludzkim w stężeniu od 0,1% do 1% poziomu w surowicy matki. Podawane doustnie, białka immunoglobuliny G ulegają wewnątrzjelitowej proteolizie i mają małą biodostępność. Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią. W związku z tym produkt Humira może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak przedklinicznych danych o wpływie adalimumabu na płodność.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Humira może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Po podaniu produktu Humira wystąpić mogą zawroty głowy i pogorszenie widzenia (patrz punkt 4.8).

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Produkt Humira badano u 9 506 pacjentów w głównych, kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez okres do 60 miesięcy lub dłużej. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych) oraz pacjenci z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka. W głównych kontrolowanych badaniach

klinicznych brało udział 6 089 pacjentów otrzymujących produkt Humira oraz 3 801 pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą w okresie prowadzenia badania kontrolowanego.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w głównych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem grup kontrolnych wynosił 5,9% dla pacjentów przyjmujących produkt Humira i 5,4% dla pacjentów z grup kontrolnych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych produktu Humira. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak Humira, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym).

Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

Na ogół, częstość występowania i typ działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W Tabeli 4 poniżej, działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach. Gwiazdka (*) w kolumnie „Klasyfikacja układów i narządów” oznacza, że w punktach 4.3, 4.4 i 4.8 podano dodatkowe informacje.

**Tabela 4**
**Działania niepożądane**

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze* | Bardzo często | Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki) |
| | Często | Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżyca i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | | zapalenie żołądka i jelit),<br>zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec),<br>zakażenia ucha,<br>zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów),<br>zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy),<br>zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek),<br>zakażenia grzybicze,<br>zakażenia stawów |
| | Niezbyt często | Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych),<br>zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie *Mycobacterium avium complex*),<br>zakażenia bakteryjne,<br>zakażenia oka,<br>zapalenie uchyłków[1)] |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)* | Często | Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy),<br>nowotwór łagodny |
| | Niezbyt często | Chłoniak**,<br>nowotwór narządów litych (w tym rak piersi, rak płuc i rak gruczołu tarczowego),<br>czerniak** |
| | Rzadko | Białaczka[1)] |
| | Częstość nieznana | Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy[1)],<br>rak z komórek Merkla (neuroendokrynny nowotwór złośliwy skóry)[1)],<br>mięsak Kaposiego |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego* | Bardzo często | Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza),<br>niedokrwistość |
| | Często | Leukocytoza,<br>zmniejszenie liczby płytek krwi |
| | Niezbyt często | Samoistna plamica małopłytkowa |
| | Rzadko | Pancytopenia |
| Zaburzenia układu immunologicznego* | Często | Nadwrażliwość,<br>alergie (w tym alergia sezonowa) |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | | |
| | Niezbyt często | Sarkoidoza[1)],<br>zapalenie naczyń |
| | Rzadko | Anafilaksja[1)] |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często | Zwiększenie stężenia lipidów |
| | Często | Hipokaliemia,<br>zwiększenie stężenia kwasu moczowego,<br>nieprawidłowe stężenie sodu we krwi,<br>hipokalcemia,<br>hiperglikemia,<br>hipofosfatemia,<br>odwodnienie |
| Zaburzenia psychiczne | Często | Zmiany nastroju (w tym depresja),<br>niepokój,<br>bezsenność |
| Zaburzenia układu nerwowego* | Bardzo często | Bóle głowy |
| | Często | Parestezje (w tym niedoczulica),<br>migrena,<br>ucisk korzenia nerwowego |
| | Niezbyt często | Udar mózgu[1)],<br>drżenia mięśniowe.<br>neuropatia |
| | Rzadko | Stwardnienie rozsiane,<br>zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo)[1)] |
| Zaburzenia oka | Często | Pogorszenie widzenia,<br>zapalenie spojówek,<br>zapalenie powiek,<br>obrzęk oka |
| | Niezbyt często | Podwójne widzenie |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Często | Zawroty głowy |
| | Niezbyt często | Głuchota,<br>szumy uszne |
| Zaburzenia serca* | Często | Tachykardia |
| | Niezbyt często | Zawał mięśnia sercowego[1)],<br>zaburzenia rytmu serca,<br>zastoinowa niewydolność serca |
| | Rzadko | Zatrzymanie akcji serca |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | | |
| Zaburzenia naczyniowe | Często | Nadciśnienie tętnicze,<br>zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca,<br>krwiak |
| | Niezbyt często | Tętniak aorty,<br>niedrożność naczyń tętniczych,<br>zakrzepowe zapalenie żył |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia* | Często | Astma,<br>duszność,<br>kaszel |
| | Niezbyt często | Zator tętnicy płucnej[1)],<br>śródmiąższowa choroba płuc,<br>przewlekła obturacyjna choroba płuc,<br>zapalenie płuc (*pneumonitis*),<br>wysięk opłucnowy[1)] |
| | Rzadko | Zwłóknienie płuc[1)] |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często | Bóle brzucha,<br>nudności i wymioty |
| | Często | Krwotok z przewodu pokarmowego,<br>dyspepsja,<br>choroba refluksowa przełyku,<br>zespół suchości |
| | Niezbyt często | Zapalenie trzustki,<br>utrudnienie połykania,<br>obrzęk twarzy |
| | Rzadko | Perforacja jelita[1)] |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych* | Bardzo często | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |
| | Niezbyt często | Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa,<br>stłuszczenie wątroby,<br>zwiększenie stężenia bilirubiny |
| | Rzadko | Zapalenie wątroby,<br>reaktywacja zapalenia wątroby typu B[1)],<br>autoimmunologiczne zapalenie wątroby[1)] |
| | Częstość nieznana | Niewydolność wątroby[1)] |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Bardzo często | Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka) |
| | Często | Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczyca krostkowa dłoni i stóp)[1)], |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | | pokrzywka,<br>siniaczenie (w tym plamica),<br>zapalenie skóry (w tym wyprysk),<br>łamliwość paznokci,<br>nadmierne pocenie się,<br>łysienie[1)],<br>świąd |
| | Niezbyt często | Poty nocne,<br>blizna |
| | Rzadko | Rumień wielopostaciowy[1)],<br>zespół Stevensa-Johnsona[1)],<br>obrzęk naczynioruchowy[1)],<br>zapalenie naczyń skóry[1)],<br>liszajowate zmiany skórne[1)] |
| | Częstość nieznana | Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego[1)] |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często | Bóle mięśniowo-szkieletowe |
| | Często | Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi) |
| | Niezbyt często | Rabdomioliza<br>toczeń rumieniowaty układowy |
| | Rzadko | Zespół toczniopodobny[1)] |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Często | Zaburzenia czynności nerek,<br>krwiomocz |
| | Niezbyt często | Oddawanie moczu w nocy |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Niezbyt często | Zaburzenia erekcji |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania* | Bardzo często | Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia) |
| | Często | Bóle w klatce piersiowej,<br>obrzęki,<br>gorączka[1)] |
| | Niezbyt często | Zapalenie |
| Badania diagnostyczne* | Często | Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji),<br>dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA),<br>zwiększenie aktywności dehydrogenazy |

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość występowania | Działania niepożądane |
|---|---|---|
| | | mleczanowej we krwi |
| | Częstość nieznana | Zwiększenie masy ciała[2)] |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Często | Zaburzenia gojenia |

* dodatkowe informacje znaleźć można w punktach 4.3, 4.4 i 4.8
** w tym badania kontynuacyjne metodą otwartej próby
[1)] w tym dane ze zgłoszeń spontanicznych
[2)] W okresie leczenia trwającego 4-6 miesięcy w przypadku adalimumabu średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowej wynosiła 0,3-1,0 kg we wskazaniach do stosowania u osób dorosłych, a w przypadku placebo (minus) -0,4-0,4 kg. W długotrwałych badaniach przedłużonych ze średnim czasem narażenia wynoszącym około 1-2 lat i bez grupy kontrolnej, obserwowano też zwiększenie masy ciała o 5-6 kg, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Mechanizm warunkujący to działanie nie jest w pełni wyjaśniony, ale może mieć związek z przeciwzapalnym działaniem adalimumabu.

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych

U pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych leczonych produktem Humira raz w tygodniu profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Humira.

Zapalenie błony naczyniowej oka

U pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka leczonych produktem Humira co drugi tydzień profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu Humira.

Opis wybranych działań niepożądanych

*Odczyny w miejscu wstrzyknięcia*

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, u 12,9% pacjentów leczonych produktem Humira wystąpiły odczyny w miejscu wstrzyknięcia [rumień i (lub) świąd, krwotok, ból lub obrzęk] w porównaniu do 7,2% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Na ogół odczyny w miejscu wstrzyknięcia nie wymagały zaprzestania stosowania produktu leczniczego.

*Zakażenia*

W głównych kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych i dzieci, współczynnik zakażeń wynosił 1,51 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 1,46 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą. Były to przede wszystkim zapalenie części nosowej gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok. Większość pacjentów kontynuowała stosowanie produktu Humira po ustąpieniu zakażenia.

Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,04 na pacjentorok u pacjentów leczonych produktem Humira i 0,03 na pacjentorok u pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą.

W kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych produktu Humira u dorosłych i dzieci, zgłaszano ciężkie zakażenia (w tym zakażenia prowadzące do zgonu, które występowały rzadko) łącznie z doniesieniami o gruźlicy (w tym gruźlicy prosówkowej i pozapłucnej) oraz o inwazyjnych zakażeniach oportunistycznych (np. rozsiana lub pozapłucna histoplazmoza, blastomykoza, kokcydioidomykoza, pneumocystoza, kandydoza, aspergiloza i listerioza). Większość przypadków

gruźlicy pojawiło się podczas pierwszych ośmiu miesięcy leczenia i może być wyrazem uaktywnienia się utajonego procesu chorobowego.

*Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne*

Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 249 pacjentów pediatrycznych podczas badań klinicznych produktu Humira u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych), gdzie ekspozycja wynosiła 655,6 pacjentolat. Ponadto, nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 192 pacjentów podczas badań klinicznych produktu Humira u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna, gdzie narażenie wynosiło 498,1 pacjentolat. W badaniu klinicznym produktu Humira u dzieci i młodzieży z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 77 pacjentów przy ekspozycji wynoszącej 80,0 pacjentolat. W badaniu klinicznym produktu Humira u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 93 pacjentów przy ekspozycji wynoszącej 65,3 pacjentolat. Nie zaobserwowano nowotworów złośliwych u 60 pacjentów pediatrycznych podczas badania klinicznego produktu Humira u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka, gdzie ekspozycja wynosiła 58,4 pacjentolat.

W czasie kontrolowanych części głównych badań klinicznych produktu Humira trwających co najmniej 12 tygodni u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i zapaleniem błony naczyniowej oka obserwowany współczynnik występowania (95% przedział ufności) nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i rak skóry niebędący czerniakiem, wynosił 6,8 (4,4, 10,5) na 1 000 pacjentolat u 5 291 pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do współczynnika 6,3 (3,4, 11,8) na 1 000 pacjentolat u 3 444 pacjentów z grup kontrolnych (mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,0 miesiące u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 3,8 miesiąca u pacjentów z grup kontrolnych). Współczynnik występowania (95% przedział ufności) raków skóry, niebędących czerniakiem, wynosił 8,8 (6,0, 13,0) na 1 000 pacjentolat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 3,2 (1,3, 7,6) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Z tych raków skóry, współczynniki występowania (95% przedział ufności) raków płaskonabłonkowych wynosiły 2,7 (1,4, 5,4) na 1 000 pacjentolat u pacjentów leczonych produktem Humira i 0,6 (0,1, 4,5) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych. Współczynnik występowania (95% przedział ufności) chłoniaków wynosił 0,7 (0,2, 2,7) na 1 000 pacjentolat u pacjentów leczonych produktem Humira oraz 0,6 (0,1, 4,5) na 1 000 pacjentolat u pacjentów z grup kontrolnych.

Gdy rozpatruje się łącznie kontrolowane części tych badań klinicznych oraz trwające obecnie i zakończone badania otwarte, będące ich kontynuacją, o medianie czasu trwania wynoszącej około 3,3 lat, obejmujące 6 427 pacjentów i ponad 26 439 pacjentolat terapii, obserwowany współczynnik występowania nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak i raki skóry niebędące czerniakiem, wynosi około 8,5 na 1 000 pacjentolat. Obserwowany współczynnik występowania raków skóry niebędących czerniakiem wynosi około 9,6 na 1 000 pacjentolat, a obserwowany współczynnik występowania chłoniaków – około 1,3 na 1 000 pacjentolat.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, od stycznia 2003 do grudnia 2010, głównie u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, zgłaszany spontanicznie współczynnik występowania nowotworów złośliwych wynosi około 2,7 na 1 000 pacjentolat. Zgłaszane spontanicznie współczynniki występowania raków skóry niebędących czerniakami i chłoniaków wynoszą odpowiednio około 0,2 i 0,3 na 1 000 pacjentolat (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu informowano o rzadkich przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem (patrz punkt 4.4).

*Autoprzeciwciała*

Próbki surowicy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów badano wielokrotnie na obecność autoprzeciwciał (badanie I-V). W tych badaniach klinicznych, u 11,9% pacjentów leczonych produktem Humira i u 8,1% pacjentów otrzymujących placebo lub czynną substancję porównawczą, którzy mieli ujemne miana przeciwciał przeciwjądrowych przed rozpoczęciem badania stwierdzono dodatnie miana w 24. tygodniu. U dwóch pacjentów z 3441 leczonych produktem Humira, we wszystkich badaniach stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycowym zapaleniu stawów, pojawiły się objawy kliniczne wskazujące na wystąpienie zespołu toczniopodobnego. Stan pacjentów poprawił się po odstawieniu leczenia. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło toczniowe zapalenie nerek lub objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III produktu Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i łuszczycowym zapaleniem stawów, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 104 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x górna granica normy (GGN) wystąpiło u 3,7% pacjentów leczonych produktem Humira i 1,6% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III produktu Humira u pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, oraz u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych, odnotowano zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN u 6,1% pacjentów leczonych produktem Humira i 1,3% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze. W większości przypadków zwiększenie aktywności AlAT obserwowano podczas jednoczesnego stosowania metotreksatu. W badaniu klinicznym fazy III produktu Humira u pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, nie odnotowano zwiększenia aktywności AlAT ≥ 3 x GGN.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III produktu Humira u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, gdzie okres kontrolny trwał od 4 do 52 tygodni zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych produktem Humira i 0,9% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu fazy III produktu Humira u dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dwóch schematów dawkowania podtrzymującego, ustalonego w zależności od masy ciała pacjenta, następującego po indukcji zależnymi od masy ciała dawkami. W czasie do 52 tygodni leczenia, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 2,6% (5/192) pacjentów, z których 4 wyjściowo otrzymywało jednocześnie leki immunosupresyjne.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III produktu Humira u pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą), gdzie okres kontrolny trwał od 12 do 24 tygodni, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 1,8% pacjentów leczonych produktem Humira i 1,8% pacjentów otrzymujących leczenie porównawcze.

W badaniu klinicznym fazy III produktu Humira u dzieci i młodzieży z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) nie wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN.

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu Humira (dawki początkowe 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu, a następnie począwszy od 4. tygodnia 40 mg co tydzień) u pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych w okresie kontrolnym trwającym od 12 do 16 tygodnia zwiększenie aktywności AlAT ≥3 x GGN wystąpiło u 0,3% pacjentów leczonych produktem Humira i 0,6% pacjentów leczonych produktem porównawczym.

W kontrolowanych badaniach klinicznych produktu Humira (dawka początkowa 80 mg w tygodniu 0, a następnie począwszy od 1. tygodnia 40 mg co drugi tydzień) u dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka w okresie do 80 tygodni z medianą ekspozycji wynoszącą 166,5 dni

i 105,0 dni odpowiednio u pacjentów leczonych produktem Humira i pacjentów leczonych produktem porównawczym, zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 2,4% pacjentów leczonych produktem Humira i 2,4% pacjentów leczonych produktem porównawczym.

W kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III produktu Humira u dzieci i młodzieży z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (N=93), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień (N=31) i dawki podtrzymującej 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień (N=32), podawanych po dawkach indukcyjnych zależnych od masy ciała wynoszących 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N=63) lub po dawkach indukcyjnych 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu (N=30), zwiększenie aktywności AlAT ≥ 3 x GGN wystąpiło u 1,1% (1/93) pacjentów.

W badaniach klinicznych we wszystkich wskazaniach pacjenci ze zwiększoną aktywnością AlAT nie wykazywali objawów podmiotowych, a w większości przypadków zwiększenie aktywności było przejściowe i ustępowało podczas kontynuacji leczenia. Jednakże, po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących adalimumab odnotowano przypadki niewydolności wątroby oraz mniej poważnych zaburzeń wątroby, które mogą poprzedzać niewydolność wątroby, takich jak zapalenie wątroby, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Jednoczesne leczenie azatiopryną/6-merkaptopuryną

W badaniach choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych, obserwowano większą częstość występowania nowotworów złośliwych i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami w związku z leczeniem skojarzonym produktem Humira i azatiopryną/6-merkaptopuryną w porównaniu do stosowania produktu Humira w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### 4.9 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc., to jest w przybliżeniu 15 razy więcej niż zalecana dawka.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α). Kod ATC: L04AB04

Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość $IC_{50}$ wynosi 0,1-0,2 nM).

Działanie farmakodynamiczne

Po leczeniu produktem Humira u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano szybkie obniżenie się poziomu wskaźników fazy ostrej zapalenia [białko C-reaktywne (CRP) i odczyn Biernackiego (OB)] oraz stężenia cytokin (IL-6) w surowicy w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia. Po podaniu produktu Humira zmniejszeniu uległy również stężenia metaloproteinaz macierzy (MMP-1 i MMP-3), które powodują przebudowę tkanek odpowiedzialną za zniszczenie chrząstki. U pacjentów leczonych produktem Humira zwykle obserwowano poprawę hematologicznych wskaźników przewlekłego stanu zapalnego.

Po leczeniu produktem Humira obserwowano także szybkie obniżenie się poziomu CRP u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna stwierdzono zmniejszenie liczby komórek charakteryzujących się ekspresją wskaźników stanu zapalnego w jelicie grubym, w tym znaczące zmniejszenie ekspresji TNF-α. Badania endoskopowe błony śluzowej jelit wykazały gojenie się śluzówki u pacjentów leczonych adalimumabem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)*

W badaniach klinicznych produkt Humira oceniono u ponad 3000 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Humira oceniono w pięciu randomizowanych podwójnie zaślepionych badaniach z udziałem grup kontrolnych. Niektórych pacjentów leczono przez okres do 120 miesięcy. Ból w miejscu wstrzyknięcia produktu Humira 40 mg/0,4 ml oceniano w dwóch randomizowanych dwuokresowych badaniach w układzie krzyżowym z czynną substancją porównawczą pojedynczo zaślepionych.

W badaniu I w RZS oceniono 271 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat, w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby, skuteczność metotreksatu w dawce od 12,5 do 25 mg (10 mg, gdy nie tolerowali metotreksatu) raz w tygodniu była niedostateczna i u których dawka metotreksatu utrzymywana była na stałym poziomie 10 do 25 mg raz w tygodniu. Dawkę 20, 40 lub 80 mg produktu Humira lub placebo podawano co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu II w RZS oceniono 544 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat i w przeszłości byli bez powodzenia leczeni przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Podawano im produkt Humira w dawce 20 lub 40 mg we wstrzyknięciu podskórnym co drugi tydzień naprzemiennie z placebo w pozostałych tygodniach lub produkt Humira co tydzień przez 26 tygodni; placebo podawano co tydzień przez ten sam okres. Nie wolno było przyjmować innych leków modyfikujących przebieg choroby.

W badaniu III w RZS oceniono 619 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat, u których metotreksat w dawce 12,5 do 25 mg był nieskuteczny lub pacjenci nie tolerowali metotreksatu w dawce 10 mg co tydzień. W badaniu uczestniczyły trzy grupy. Pierwsza otrzymywała wstrzyknięcia placebo co tydzień przez 52 tygodnie. Druga otrzymywała 20 mg produktu Humira co tydzień przez 52 tygodnie. Trzecia grupa otrzymywała 40 mg produktu Humira co drugi tydzień naprzemiennie z wstrzyknięciami placebo w pozostałych tygodniach. Po zakończeniu pierwszych 52 tygodni leczenia, 457 pacjentów włączono

do fazy otwartej, będącej kontynuacją tego badania, w której produkt Humira 40 mg/MTX podawano co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

W badaniu IV w RZS u 636 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat oceniano przede wszystkim bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci, albo nigdy nie przyjmowali innych leków modyfikujących przebieg choroby, albo mogli kontynuować stosowane wcześniej leczenie przeciwreumatyczne pod warunkiem, że nie było ono zmieniane przez co najmniej 28 dni. Były to takie leki, jak metotreksat, leflunomid, hydroksychlorochina, sulfasalazyna i (lub) sole złota. Pacjenci byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej 40 mg produktu Humira lub do grupy otrzymującej placebo co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

W badaniu V w RZS oceniono 799 dorosłych pacjentów z czynnym wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (średni czas trwania choroby mniej niż 9 miesięcy) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którym nie podawano wcześniej metotreksatu. Przez 104 tygodnie w badaniu oceniono skuteczność skojarzonego leczenia produktem Humira 40 mg co drugi tydzień z metotreksatem, produktem Humira 40 mg co drugi tydzień w monoterapii oraz metotreksatem w monoterapii, w zmniejszaniu nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz szybkości postępu uszkodzenia stawów w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po zakończeniu pierwszych 104 tygodni leczenia, 497 pacjentów włączono do fazy otwartej będącej kontynuacją tego badania, w której 40 mg produktu Humira podawano co drugi tydzień przez okres do 10 lat.

W badaniach VI i VII w RZS oceniano po 60 pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w wieku ≥ 18 lat. Pacjenci włączeni do badań, albo aktualnie stosowali produkt Humira 40 mg/0,8 ml i oceniali średnie nasilenie bólu w miejscu wstrzyknięcia na co najmniej 3 cm [w wizualnej skali analogowej VAS (ang. *visual analogue scale*, VAS) 0 -10 cm] lub nie byli poprzednio leczeni lekami biologicznymi i rozpoczynali leczenie produktem Humira 40 mg/0,8 ml. W wyniku randomizacji pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę produktu Humira 40 mg/0,8 ml lub produktu Humira 40 mg/0,4 ml, a następnie odwrotne stężenie jako kolejną dawkę.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach I, II i III w RZS oraz drugorzędowym punktem końcowym w badaniu IV w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 20 w skali ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w 24. lub 26. tygodniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu V w RZS był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 50 w skali ACR w 52. tygodniu badania. Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach III i V w RZS w 52. tygodniu było opóźnienie postępu choroby (stwierdzone badaniem radiologicznym). Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu III w RZS były również zmiany w jakości życia. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu VI i VII w RZS było nasilenie bólu w miejscu wstrzyknięcia bezpośrednio po wstrzyknięciu mierzone w skali VAS 0 -10 cm.

*Odpowiedź w skali ACR*

W badaniach I, II i III w RZS odsetek pacjentów leczonych produktem Humira, którzy uzyskali odpowiedzi 20, 50 i 70 w skali ACR był podobny. Wyniki uzyskane po podawaniu dawki 40 mg co drugi tydzień przedstawiono w Tabeli 5.

**Tabela 5**
**Odpowiedzi w skali ACR w badaniach z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo (odsetek pacjentów)**

| Odpowiedź | Badanie I w RZS[a]** | | Badanie II w RZS[a]** | | Badanie III w RZS[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 miesięcy | 13,3% | 65,1% | 19,1% | 46,0% | 29,5% | 63,3% |
| 12 miesięcy | NA | NA | NA | NA | 24,0% | 58,9% |
| ACR 50 | | | | | | |
| 6 miesięcy | 6,7% | 52,4% | 8,2% | 22,1% | 9,5% | 39,1% |
| 12 miesięcy | NA | NA | NA | NA | 9,5% | 41,5% |
| ACR 70 | | | | | | |
| 6 miesięcy | 3,3% | 23,8% | 1,8% | 12,4% | 2,5% | 20,8% |
| 12 miesięcy | NA | NA | NA | NA | 4,5% | 23,2% |

[a] Badanie I w RZS w 24. tygodniu, badanie II w RZS w 26. tygodniu, badanie III w RZS w 24. i 52. tygodniu
[b] 40 mg produktu Humira podawane co drugi tydzień
[c] MTX = metotreksat
NA = nie dotyczy
**p < 0,01, Humira w porównaniu z placebo

W badaniach I-IV w RZS wszystkie składniki kryteriów odpowiedzi w skali ACR [liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ocena aktywności choroby i dolegliwości bólowych przez lekarza i przez pacjenta, wskaźnik niepełnosprawności (HAQ) oraz wartości CRP (mg/100 ml)] poprawiły się w tygodniu 24. lub 26. w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. W badaniu III w RZS poprawa utrzymywała się do 52. tygodnia włącznie.

W fazie otwartej, będącej kontynuacją badania III w RZS, u większości pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie w skali ACR, odpowiedź ta utrzymywała się podczas obserwacji prowadzonej przez okres do 10 lat. 114 z 207 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Humira 40 mg co drugi tydzień kontynuowało leczenie przez 5 lat. Spośród nich, u 86 pacjentów (75,4%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 72 pacjentów (63,2%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 41 pacjentów (36%) – odpowiedź 70 w skali ACR. 81 z 207 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Spośród nich, u 64 pacjentów (79,0%) stwierdzono odpowiedź 20 w skali ACR, u 56 pacjentów (69,1%) – odpowiedź 50 w skali ACR, a u 43 pacjentów (53,1%) – odpowiedź 70 w skali ACR.

W badaniu IV w RZS odpowiedź 20 w skali ACR u pacjentów leczonych produktem Humira plus standardowe leczenie była istotnie statystycznie lepsza niż u pacjentów otrzymujących placebo plus standardowe leczenie (p < 0,001).

W badaniach I-IV w RZS pacjenci leczeni produktem Humira w porównaniu do grupy otrzymującej placebo osiągnęli statystycznie istotne odpowiedzi 20 i 50 w skali ACR już w tydzień lub dwa tygodnie po rozpoczęciu leczenia.

W badaniu V w RZS z udziałem pacjentów z wczesnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którym nie podawano wcześniej metotreksatu, leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem

doprowadziło w 52. tygodniu do szybszej i istotnie większej odpowiedzi na leczenie w skali ACR niż metotreksat stosowany w monoterapii i produkt Humira w monoterapii. Odpowiedzi te utrzymywały się w 104. tygodniu (patrz Tabela 6).

**Tabela 6**
**Odpowiedzi w skali ACR w badaniu V w RZS**
**(odsetek pacjentów)**

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

p[a] - Wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.
p[b] - Wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.
p[c] - Wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

W fazie otwartej, będącej kontynuacją badania V w RZS, odsetki odpowiedzi na leczenie w skali ACR utrzymywały się, gdy leczenie kontynuowano przez okres do 10 lat. Z 542 pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień, 170 pacjentów kontynuowało leczenie produktem Humira 40 mg co drugi tydzień przez 10 lat. Z tych pacjentów, 154 pacjentów (90,6%) wykazało odpowiedź 20 w skali ACR, 127 pacjentów (74,7%) wykazało odpowiedź 50 w skali ACR i 102 pacjentów (60,0%) wykazało odpowiedź 70 w skali ACR.

W 52. tygodniu, 42,9% pacjentów, którzy otrzymywali leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem, osiągnęło stan remisji klinicznej [DAS28 (CRP) < 2,6] w porównaniu do 20,6% pacjentów, którzy otrzymywali metotreksat w monoterapii i 23,4% pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira w monoterapii. Leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem przewyższało pod względem klinicznym i statystycznym stosowanie metotreksatu ($p < 0,001$) i produktu Humira w monoterapii ($p < 0,001$) w odniesieniu do uzyskania małej aktywności choroby u pacjentów z niedawno rozpoznanym umiarkowanym do ciężkiego reumatoidalnym zapaleniem stawów. Odpowiedź na obydwa rodzaje monoterapii była podobna ($p = 0,447$). Z 342 uczestników badania, którym pierwotnie przydzielono leczenie produktem Humira w monoterapii lub leczenie skojarzone produktem Humira i metotreksatem, a następnie włączono ich do otwartego badania kontynuacyjnego, 171 uczestników zakończyło trwające 10 lat leczenie produktem Humira. Spośród nich, jak poinformowano, 109 (63,7%) uczestników pozostawało w fazie remisji po 10 latach.

*Odpowiedź radiologiczna*

W badaniu III w RZS, w którym średni czas trwania reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów leczonych produktem Humira wynosił około 11 lat, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (ang. *Total Sharp Score*, TSS) i jej składnikach, skali oceny nadżerek oraz skali oceny zwężenia szpar stawowych. Po 6 i 12 miesiącach pacjenci leczeni produktem Humira i metotreksatem wykazali w badaniu radiologicznym istotnie mniejszy postęp zmian niż pacjenci otrzymujący wyłącznie metotreksat (patrz Tabela 7).

W fazie otwartej, będącej kontynuacją badania III w RZS zmniejszenie szybkości postępu uszkodzenia strukturalnego utrzymywało się przez 8 i 10 lat w podgrupie pacjentów. Po 8 latach, 81 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Humira 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie. Spośród tych pacjentów 48 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa (mTSS) wynoszącą 0,5 lub mniej. Po 10 latach, 79 z 207 pacjentów pierwotnie leczonych produktem Humira 40 mg co drugi tydzień oceniano radiologicznie. Spośród tych pacjentów 40 nie wykazało postępu uszkodzenia strukturalnego, co definiowano jako zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w mTSS wynoszącą 0,5 lub mniej.

**Tabela 7**
**Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w okresie 12 miesięcy w badaniu III w RZS**

| | Placebo/ MTX[a] | Humira/MTX 40 mg co drugi tydzień | Placebo/MTX-Humira/MTX (95% przedział ufności[b]) | Wartość p |
|---|---|---|---|---|
| Całkowita skala Sharpa | 2,7 | 0,1 | 2,6 (1,4, 3,8) | < 0,001[c] |
| Skala oceny nadżerek | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9, 2,2) | < 0,001 |
| Skala oceny ZSS[d] | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3, 1,4) | 0,002 |

[a] MTX = metotreksat
[b] 95% przedziały ufności dla różnic w zmianie punktacji między metotreksatem i produktem Humira
[c] na podstawie analizy rang
[d] ZSS – zwężenie szpar stawowych

W badaniu V w RZS, strukturalne uszkodzenie stawów oceniano radiologicznie i opisywano jako zmianę w modyfikowanej całkowitej skali Sharpa (patrz Tabela 8).

**Tabela 8**
**Średnie zmiany w badaniu radiologicznym w 52. tygodniu w badaniu V w RZS**

| | MTX n=257 (95% przedział ufności) | Humira n=274 (95% przedział ufności) | Humira/MTX n=268 (95% przedział ufności) | Wartość p[a] | Wartość p[b] | Wartość p[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Całkowita skala Sharpa | 5,7 (4,2-7,3) | 3,0 (1,7-4,3) | 1,3 (0,5-2,1) | < 0,001 | 0,0020 | < 0,001 |
| Skala oceny nadżerek | 3,7 (2,7-4,7) | 1,7 (1,0-2,4) | 0,8 (0,4-1,2) | < 0,001 | 0,0082 | < 0,001 |
| Skala oceny ZSS | 2,0 (1,2-2,8) | 1,3 (0,5-2,1) | 0,5 (0-1,0) | < 0,001 | 0,0037 | 0,151 |

p[a] - Wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia metotreksatem w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.
p[b] - Wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem.
p[c] - Wartość p z porównania parami z użyciem testu U Mann'a i Whitney'a, leczenia produktem Humira w monoterapii oraz leczenia metotreksatem w monoterapii.

Po 52 i 104 tygodniach leczenia, odsetek pacjentów bez postępu choroby (zmiana wartości wyjściowej zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa ≤ 0,5) był istotnie większy w przypadku leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem (odpowiednio 63,8% i 61,2%) w porównaniu do stosowania metotreksatu w monoterapii (odpowiednio 37,4% i 33,5%, p < 0,001) i produktu Humira w monoterapii (odpowiednio 50,7%, p < 0,002 i 44,5%, p < 0,001).

W fazie otwartej, będącej kontynuacją badania V w RZS, w 10. roku średnia zmiana wartości wyjściowych w zmodyfikowanej całkowitej skali Sharpa wynosiła 10,8, 9,2 i 3,9 u pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie odpowiednio metotreksatem w monoterapii, produktem Humira w monoterapii i terapię skojarzoną produktem Humira i metotreksatem. Odsetki pacjentów bez postępu choroby w badaniu radiologicznym wynosiły odpowiednio 31,3%, 23,7% i 36,7%.

*Jakość życia i stan czynnościowy*

Związaną ze stanem zdrowia jakość życia i stan czynnościowy oceniano za pomocą wskaźnika niepełnosprawności kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) w czterech oryginalnych odpowiednio i prawidłowo kontrolowanych badaniach klinicznych i stanowiło to określony wcześniej pierwszorzędowy punkt końcowy w 52. tygodniu w badaniu III w RZS. Wszystkie dawki/schematy dawkowania produktu Humira w wymienionych czterech badaniach doprowadziły w 6. miesiącu do istotnej statystycznie, większej poprawy wyjściowego wskaźnika niepełnosprawności HAQ w porównaniu do placebo, a w badaniu III w RZS to samo zaobserwowano w 52. tygodniu. Punktacja według skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia (ang. *Short Form Health Survey*, SF-36) dla wszystkich dawek/schematów dawkowania produktu Humira w czterech badaniach potwierdza te wyniki. Uzyskano statystycznie istotną sumaryczną punktację składowej dotyczącej sprawności fizycznej (ang. *Physical Component Summary*, PCS) oraz statystycznie istotną punktację dotyczącą dolegliwości bólowych i witalności dla dawki 40 mg co drugi tydzień. Stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie męczliwości mierzonej w punktacji oceny czynnościowej leczenia chorób przewlekłych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT) w trzech badaniach, w których to oceniano (badania I, III i IV w RZS).

W badaniu III w RZS, prowadzonym metodą otwartej próby, u większości pacjentów, którzy osiągnęli poprawę stanu czynnościowego i kontynuowali leczenie, poprawa utrzymywała się do 520. tygodnia włącznie (120 miesięcy). Poprawę jakości życia mierzono do 156. tygodnia (36 miesięcy) i w okresie tym stwierdzono utrzymywanie się poprawy.

W badaniu V w RZS, wskaźniki niepełnosprawności HAQ oraz składowej kwestionariusza SF-36 dotyczącej sprawności fizycznej wykazały w 52. tygodniu większą poprawę ($p < 0,001$) w przypadku leczenia skojarzonego produktem Humira i metotreksatem niż w przypadku stosowania metotreksatu w monoterapii i produktu Humira w monoterapii. Poprawa ta utrzymywała się do 104. tygodnia włącznie. U 250 uczestników, którzy ukończyli otwarte badanie kontynuacyjne, poprawa stanu czynnościowego utrzymywała się przez cały 10-letni okres leczenia.

*Ból w miejscu wstrzyknięcia*

Łączne wyniki badań klinicznych w układzie krzyżowym VI i VII w RZS wykazały istotną statystycznie różnicę w nasileniu bólu w miejscu wstrzyknięcia, bezpośrednio po podaniu produktu Humira 40 mg/0,8 ml i produktu Humira 40 mg/0,4 ml (średnia wartość VAS 3,7 cm vs 1,2 cm, skala 0 – 10 cm, $p < 0,001$). Różnica ta odpowiada zmniejszeniu bólu w miejscu wstrzyknięcia o 84% (mediana).

*Łuszczyca*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira badano u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) [zmienione chorobowo ≥ 10% powierzchni ciała oraz wskaźnik powierzchni i nasilenia zmian łuszczycowych PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 lub ≥ 10], którzy byli kandydatami do leczenia systemowego lub fototerapii w randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Siedemdziesiąt trzy procent (73%) pacjentów zakwalifikowanych do badań I i II w łuszczycy poddanych zostało uprzednio leczeniu systemowemu lub fototerapii. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira badano również u dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ze współistniejącą łuszczycą dłoni

i (lub) stóp, którzy byli kandydatami do leczenia systemowego w randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (badanie III w łuszczycy).

W badaniu I w łuszczycy (REVEAL) oceniano 1212 pacjentów podczas trzech okresów leczenia. W okresie A, pacjenci otrzymywali placebo lub produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej 40 mg co drugi tydzień. Po 16 tygodniach leczenia pacjenci, których odpowiedź na leczenie wynosiła co najmniej PASI 75 (poprawa punktacji PASI o co najmniej 75% w stosunku do wartości wyjściowej) przechodzili do okresu B i w badaniu otwartym otrzymywali 40 mg produktu Humira co drugi tydzień. Pacjenci, u których odpowiedź na leczenie ≥ PASI 75 utrzymywała się w 33. tygodniu, a pierwotnie byli przydzieleni losowo do grupy otrzymującej aktywne leczenie w okresie A, w okresie C byli ponownie losowo przydzielani do grupy otrzymującej produkt Humira 40 mg co drugi tydzień lub placebo przez dodatkowe 19 tygodni. We wszystkich leczonych grupach, średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 18,9, a wyjściowa ocena PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) wahała się od „umiarkowanej" (53% uczestników) do „ciężkiej" (41%) i „bardzo ciężkiej" (6%).

W badaniu II w łuszczycy (CHAMPION) u 271 pacjentów porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Humira z metotreksatem i placebo. Pacjenci otrzymywali placebo, metotreksat w dawce początkowej 7,5 mg, zwiększanej następnie do 12. tygodnia tak, że dawka maksymalna wynosiła 25 mg lub produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) 40 mg co drugi tydzień przez 16 tygodni. Brak dostępnych danych porównujących produkt Humira i metotreksat w okresie dłuższym niż 16 tygodni leczenia. U pacjentów otrzymujących metotreksat, którzy wykazali odpowiedź ≥ PASI 50 w 8. i (lub) 12. tygodniu nie zwiększano dawki. We wszystkich leczonych grupach, średnia wyjściowa wartość PASI wynosiła 19,7, a wyjściowa ocena PGA wahała się od „łagodnej" (< 1%) do „umiarkowanej" (48%), „ciężkiej" (46%) i „bardzo ciężkiej" (6%).

Pacjenci uczestniczący we wszystkich badaniach klinicznych fazy II i III w łuszczycy mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym produkt Humira podawano przez co najmniej 108 dodatkowych tygodni.

W badaniach I i II w łuszczycy, pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości wyjściowej (patrz Tabele 9 i 10).

**Tabela 9**
**Badanie I w łuszczycy (REVEAL) - wyniki skuteczności w 16 tygodniu**

| | **Placebo N=398 n (%)** | **Humira 40 mg co drugi tydzień N=814 n (%)** |
|---|---|---|
| **≥ PASI 75[a]** | 26 (6,5) | 578 (70,9)[b] |
| **PASI 100** | 3 (0,8) | 163 (20,0)[b] |
| **PGA: czysta/prawie czysta** | 17 (4,3) | 506 (62,2)[b] |
| [a] Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75 obliczano jako współczynnik korygowany dla ośrodków<br>[b] $p < 0,001$ Humira w porównaniu do placebo | | |

**Tabela 10**
**Badanie II w łuszczycy (CHAMPION) – wyniki skuteczności w 16 tygodniu**

| | **Placebo N=53 n (%)** | **Metotreksat N=110 n (%)** | **Humira 40 mg co drugi tydzień 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: czysta/prawie czysta** | 6 (11,3) | 33 (30,0) | 79 (73,1)[a, b] |
| [a]p < 0,001 Humira w porównaniu do placebo<br>[b]p < 0,001 Humira w porównaniu do metotreksatu<br>[c]p < 0,01 Humira w porównaniu do placebo<br>[d]p < 0,05 Humira w porównaniu do metotreksatu | | | |

W badaniu I w łuszczycy, u 28% pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 i w 33. tygodniu zostali powtórnie losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w porównaniu do 5% pacjentów kontynuujących leczenie produktem Humira, p < 0,001, wystąpiła „utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie" (punktacja PASI po 33. tygodniu oraz w 52. tygodniu lub przed 52. tygodniem, co dało odpowiedź < PASI 50 w stosunku do wartości wyjściowych z co najmniej 6-punktowym zwiększeniem w punktacji PASI w stosunku do 33. tygodnia). Spośród pacjentów, którzy „utracili adekwatną odpowiedź na leczenie" po powtórnym losowym przydzieleniu do grupy otrzymującej placebo, a których następnie włączono ponownie do otwartego badania kontynuacyjnego, 38% (25/66) i 55% (36/66) odzyskało odpowiedź na leczenie PASI 75 po odpowiednio 12 i 24 tygodniach powtórnego leczenia.

Łącznie 233 pacjentów, którzy w 16. i 33. tygodniu wykazali odpowiedź na leczenie PASI 75, otrzymywało produkt Humira przez 52 tygodnie w ramach badania I w łuszczycy, a następnie w otwartym badaniu kontynuacyjnym. U tych pacjentów, po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w badaniu otwartym (łącznie 160 tygodni) odsetki odpowiedzi na leczenie PASI 75 i PGA określana jako „czysta" lub „prawie czysta" wynosiły odpowiednio 74,7% i 59,0%. Analiza, w której za nieodpowiadających na leczenie uznano wszystkich tych pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych lub braku skuteczności leczenia albo u których konieczne było znaczne zwiększenie dawki, wykazała że odsetki odpowiedzi PASI 75 i PGA określana jako „czysta" lub „prawie czysta" wynosiły u tych pacjentów odpowiednio 69,6% i 55,7% po dodatkowych 108 tygodniach leczenia w otwartym badaniu kontynuacyjnym (łącznie 160 tygodni).

U łącznie 347 pacjentów, wykazujących stałą odpowiedź na leczenie, dokonano oceny w okresie zaprzestania leczenia oraz po wznowieniu leczenia w otwartym badaniu kontynuacyjnym. W okresie w którym zaprzestano leczenia, objawy łuszczycy z czasem nawróciły, a mediana czasu do nawrotu objawów choroby (obniżenie oceny PGA do „umiarkowana" lub jeszcze gorszy wynik) wynosiła około 5 miesięcy. U żadnego z tych pacjentów nie wystąpił pełny nawrót choroby w okresie zaprzestania leczenia. Po 16 tygodniach powtórnego leczenia, odpowiedź ocenianą jako PGA „czysta" lub „prawie czysta" uzyskano łącznie u 76,5% (218/285) pacjentów, którzy wznowili leczenie, niezależnie od tego czy doszło do nawrotu objawów w okresie zaprzestania leczenia (69,1% [123/178] pacjentów, u których w okresie zaprzestania leczenia doszło do nawrotu objawów choroby i 88,8% [95/107] pacjentów, u których nie doszło do nawrotu choroby). W okresie powtórnego leczenia obserwowano podobny profil bezpieczeństwa jak przed zaprzestaniem leczenia.

W 16. tygodniu uzyskano istotną poprawę wskaźnika jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych (ang. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu do placebo (badania I i II) oraz metotreksatu (badanie II). W badaniu I poprawa sumarycznej punktacji składowych dotyczących sprawności fizycznej i psychicznej w kwestionariuszu SF-36 była również istotna w porównaniu do placebo.

W otwartym badaniu kontynuacyjnym spośród pacjentów, którym zwiększono dawkę z 40 mg co drugi tydzień do 40 mg co tydzień z powodu odpowiedzi PASI mniejszej niż 50%, 26,4% (92/349) i 37,8% (132/349) pacjentów osiągnęło odpowiedź PASI 75 odpowiednio w tygodniu 12 i 24.

W badaniu III w łuszczycy (REACH) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Humira *versus* placebo u 72 pacjentów z przewlekłą łuszczycą zwyczajną (plackowatą) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz z łuszczycą dłoni i (lub) stóp. Pacjenci otrzymywali produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 16 tygodni. W 16. tygodniu statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira, osiągnął ocenę PGA „czysta" lub „prawie czysta" dla zmian na dłoniach i (lub) stopach w porównaniu do pacjentów, którzy otrzymywali placebo (odpowiednio 30,6 % w porównaniu do 4,3% [P=0,014]).

W badaniu IV w łuszczycy porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Humira z placebo u 217 dorosłych pacjentów z łuszczycą paznokci o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci otrzymywali produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień (po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej) lub placebo przez 26 tygodni, a następnie leczenie produktem Humira w próbie otwartej przez dodatkowych 26 tygodni. Ocena łuszczycy paznokci obejmowała zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci (ang. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), ogólną ocenę lekarską łuszczycy paznokci rąk (ang. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) oraz wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (patrz Tabela 11). U pacjentów z łuszczycą paznokci z różną powierzchnią ciała (ang. *Body Surface Area*, BSA) zajętą przez zmiany łuszczycowe [BSA ≥ 10% (60% pacjentów) oraz BSA<10% i ≥ 5% (40% pacjentów)] wykazano korzyści leczenia produktem Humira.

**Tabela 11**
**Badanie IV w łuszczycy – wyniki skuteczności w 16, 26 i 52. tygodniu**

| Punkt końcowy | 16. tydzień Kontrolowane placebo | | 26. tydzień Kontrolowane placebo | | 52. tydzień Próba otwarta |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N=108 | Humira 40 mg co drugi tydzień N=109 | Placebo N=108 | Humira 40 mg co drugi tydzień N=109 | Humira 40 mg co drugi tydzień N=80 |
| ≥ mNAPSI 75 (%) | 2,9 | 26,0[a] | 3,4 | 46,6[a] | 65,0 |
| PGA-F czysta/minimalna oraz ≥ poprawa 2. stopnia (%) | 2,9 | 29,7[a] | 6,9 | 48,9[a] | 61,3 |
| Odsetek zmiany w całkowitej ocenie paznokci rąk w skali NAPSI (%) | -7,8 | -44,2 [a] | -11,5 | -56,2[a] | -72,2 |
| [a] p<0,001, Humira *vs.* placebo | | | | | |

Pacjenci leczeni produktem Humira wykazali w 26. tygodniu statystycznie istotną poprawę wskaźnika DLQI w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

*Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo oraz w otwartym badaniu kontynuacyjnym u dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie tolerowali, mieli przeciwwskazanie do stosowania lub wykazywali niewystarczającą odpowiedź na trwającą co najmniej 3 miesiące próbę stosowania układowej antybiotykoterapii. U pacjentów w badaniach HS-I i HS-II występowała

choroba w II lub III stopniu zaawansowania klinicznego wg Hurley z co najmniej 3 ropniami lub zapalnymi guzkami.

W badaniu HS-I (PIONEER I) oceniano 307 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub produkt Humira w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0., a w 2. tygodniu 80 mg i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg co tydzień. W okresie badania nie zezwalano na jednoczesne stosowanie antybiotyków. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali produkt Humira w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (Humira 40 mg co tydzień, Humira 40 mg co drugi tydzień lub placebo od 12. do 35 tygodnia). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali produkt Humira 40 mg co tydzień w okresie B.

W badaniu HS-II (PIONEER II) oceniano 326 pacjentów w 2 okresach leczenia. W okresie A pacjenci otrzymywali placebo lub produkt Humira w początkowej dawce 160 mg w tygodniu 0., a w 2. tygodniu 80 mg w i począwszy od 4 tygodnia do 11. tygodnia w dawce 40 mg co tydzień. W okresie badania 19,3% pacjentów kontynuowało doustną antybiotykoterapię, którą stosowali w czasie przystąpienia do badania. Po 12 tygodniach leczenia pacjenci, którzy otrzymywali produkt Humira w okresie A, ponownie zostali przydzieleni losowo (okres B) do jednej z trzech grup (od 12. do 35. tygodnia Humira 40 mg co tydzień, Humira 40 mg co drugi tydzień lub placebo). Pacjenci, którzy byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo w okresie A, otrzymywali placebo w okresie B.

Pacjenci uczestniczący w badaniach HS-I i HS-II mogli zostać włączeni do otwartego badania kontynuacyjnego, w którym produkt Humira 40 mg podawano raz w tygodniu. Średnia ekspozycja w całej populacji otrzymującej adalimumab wynosiła 762 dni. Przez cały okres trwania wszystkich 3 badań pacjenci stosowali codzienne przemywanie środkiem antyseptycznym o działaniu miejscowym.

*Odpowiedź kliniczna*

Zmniejszenie zmian zapalnych i zapobieganie nasileniu się ropni i drożnych przetok oceniano na podstawie odpowiedzi klinicznej (ang. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*, HiSCR; co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i zapalnych guzków bez zwiększenia liczby ropni i liczby drożnych przetok w porównaniu do stanu początkowego). Zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS oceniano stosując numeryczną skalę nasilenia bólu u pacjentów, którzy w czasie włączenia do badania mieli początkową ocenę 3 lub większą w 11-stopniowej skali.

W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do placebo osiągnął HiSCR. W 12. tygodniu istotnie większy odsetek pacjentów w badaniu HS-II odczuwał klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia bólu skóry związanego z HS (patrz Tabela 12). U pacjentów leczonych produktem Humira ryzyko zaostrzenia objawów choroby podczas początkowych 12 tygodni leczenia było istotnie mniejsze.

**Tabela 12: Wyniki skuteczności leczenia po 12 tygodniach, badania kliniczne HS I i HS II**

| | **Badanie HS I** | | **Badanie HS II** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo** | **Humira 40 mg co tydzień** | **Placebo** | **Humira 40 mg co tydzień** |
| Odpowiedź kliniczna (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)[a] | N = 154<br>40 (26,0%) | N = 153<br>64 (41,8%)* | N = 163<br>45 (27,6%) | N = 163<br>96 (58,9%)*** |
| Zmniejszenie nasilenia bólu skóry o ≥ 30%[b] | N = 109<br>27 (24,8%) | N = 122<br>34 (27,9%) | N = 111<br>23 (20,7%) | N = 105<br>48 (45,7%)*** |

* *P*<0,05, ******P*<0,001, Humira *vs* placebo

[a] Spośród wszystkich randomizowanych pacjentów

[b] Spośród wszystkich pacjentów z początkową oceną nasilenia bólu skóry związanego z HS ≥ 3 w numerycznej skali oceny nasilenia bólu 0-10; 0 = całkowity brak bólu skóry, 10 = najgorszy wyobrażalny ból skóry.

Leczenie produktem Humira 40 mg raz w tygodniu istotnie zmniejszyło ryzyko nasilenia ropni i drożnych przetok. U około dwa razy większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej placebo w pierwszych 12 tygodniach badań HS-I i HS-II, w porównaniu do pacjentów w grupie otrzymującej produkt Humira, wystąpiło nasilenie ropni (odpowiednio 23,0% *vs* 11,4%) i drożnych przetok (odpowiednio 30,0% *vs* 13,9%).

W porównaniu do placebo, w 12. tygodniu wykazano większą poprawę w stosunku do stanu początkowego w jakości życia swoistej dla skóry związanej ze stanem zdrowia, mierzonej wskaźnikiem jakości życia zależnej od dolegliwości skórnych - DLQI (badania HS-I i HS-II), całkowitym zadowoleniu pacjenta z leczenia farmakologicznego mierzonego kwestionariuszem zadowolenia z leczenia – leki (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire – medication*, TSQM, badania HS-I i HS-II) oraz zdrowiu fizycznym mierzonym sumaryczną punktacją składowej dotyczącej sprawności fizycznej w kwestionariuszu SF-36 (badanie HS-I).

U pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie produktem Humira 40 mg w 12. tygodniu, odsetek HiSCR w 36. tygodniu był większy u pacjentów, którzy kontynuowali cotygodniowe stosowanie produktu Humira w porównaniu do pacjentów, u których częstość dawkowania zmniejszono do podawania co drugi tydzień lub u których leczenia zaprzestano (patrz Tabela 13).

**Tabela 13: Odsetek pacjentów[a] osiągających HiSCR[b] w 24. i 36. tygodniu, którym w 12. tygodniu powtórnie przydzielono leczenie po wcześniejszym stosowaniu produktu Humira raz w tygodniu.**

| | **Placebo (odstawienie leczenia) N = 73** | **Humira 40 mg co drugi tydzień N = 70** | **Humira 40 mg raz na tydzień N = 70** |
|---|---|---|---|
| 24. tydzień | 24 (32,9%) | 36 (51,4%) | 40 (57,1%) |
| 36. tydzień | 22 (30,1%) | 28 (40,0%) | 39 (55,7%) |

[a] Pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie produktem Humira 40 mg raz w tygodniu po 12 tygodniach leczenia.

[b] Pacjenci spełniający wymienione w protokole kryteria utraty odpowiedzi lub nie uzyskujący poprawy nie mogli kontynuować udziału w badaniach i byli klasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie.

Wśród pacjentów, którzy wykazali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie w 12. tygodniu i otrzymywali ciągłe leczenie produktem Humira raz w tygodniu, odsetek HiSCR w 48. tygodniu wynosił 68,3%, a w 96. tygodniu - 65,1%. W dłuższym leczeniu produktem Humira 40 mg raz w tygodniu przez 96 tygodni nie było nowych obserwacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania.

Wśród pacjentów, u których zaprzestano leczenia produktem Humira w 12. tygodniu w badaniach

HS-I i HS-II, odsetek HiSCR 12 tygodni po powtórnym wprowadzeniu produktu Humira 40 mg raz w tygodniu powrócił do poziomu podobnego do obserwowanego przed odstawieniem leczenia (56,0%).

*Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano u ponad 1 500 pacjentów z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [wskaźnik aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna" (ang. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) ≥ 220 i ≤ 450] w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych metodą podwójnie ślepej próby. Dozwolone było jednoczesne stosowanie stałych dawek aminosalicylanów, kortykosteroidów i (lub) leków immunomodulujących i 80% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków.

Indukcję remisji klinicznej (określonej jako CDAI < 150) oceniano w dwóch badaniach: badanie I w ChL-C (CLASSIC I) i badanie II w ChL-C (GAIN). W badaniu I w ChL-C, 299 pacjentów nieleczonych wcześniej lekiem z grupy antagonistów TNF losowo przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących: placebo w tygodniach 0 i 2; 160 mg produktu Humira w tygodniu 0 oraz 80 mg w 2. tygodniu; 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu oraz 40 mg w tygodniu 0 i 20 mg w 2. tygodniu. W badaniu II w ChL-C, 325 pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie infliksymabem lub go nie tolerowali losowo przydzielono do grupy, która otrzymywała 160 mg produktu Humira w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu lub placebo w tygodniach 0 i 2. Osoby, które pierwotnie nie odpowiadały na leczenie wykluczono z udziału w badaniach i dlatego pacjentów tych nie poddawano dalszej ocenie.

W badaniu III (CHARM) w ChL-C oceniano utrzymywanie się remisji klinicznej. W badaniu III w ChL-C, 854 pacjentów otrzymywało w otwartej próbie 80 mg w tygodniu 0 i 40 mg w 2. tygodniu. W 4. tygodniu pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co tydzień lub placebo, a całkowity czas trwania badania wynosił 56 tygodni. Pacjentów, którzy wykazali kliniczną odpowiedź na leczenie (zmniejszenie wskaźnika CDAI ≥ 70) w 4. tygodniu wyodrębniono i poddano odrębnej analizie niż pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej w 4. tygodniu. Po upływie 8. tygodnia dozwolone było stopniowe zmniejszenie dawki kortykosteroidu.

Odsetki indukcji remisji i odpowiedzi na leczenie w badaniach I i II w ChL-C przedstawiono w Tabeli 14.

**Tabela 14**
**Indukcja remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie (odsetek pacjentów)**

| | **Badanie I w ChL-C: pacjenci nieleczeni wcześniej infliksymabem** | | | **Badanie II w ChL-C: pacjenci leczeni wcześniej infliksymabem** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **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. tydzień | | | | | |
| Remisja kliniczna | 12% | 24% | 36%* | 7% | 21%* |
| Odpowiedź kliniczna (CR-100) | 24% | 37% | 49%** | 25% | 38%** |

Wszystkie wartości p są wynikiem porównywania parami odsetków dla produktu Humira w porównaniu do placebo.

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Podobne odsetki remisji dla schematów indukcji z zastosowaniem dawek 160/80 mg i 80/40 mg zaobserwowano przed upływem 8 tygodni, a zdarzenia niepożądane stwierdzano częściej w grupie otrzymującej dawki 160/80 mg.

W badaniu III w ChL-C, w 4. tygodniu odpowiedź kliniczna wystąpiła u 58% (499/854) pacjentów, których oceniono w analizie pierwotnej. Spośród pacjentów wykazujących odpowiedź kliniczną w 4. tygodniu u 48% zastosowano wcześniej inny lek z grupy antagonistów TNF. Odsetki utrzymywania się remisji i odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabeli 15. Wyniki remisji klinicznej utrzymywały się na względnie stałym poziomie niezależnie od uprzednio zastosowanego leku z grupy antagonistów TNF.

W 56. tygodniu liczba hospitalizacji w związku z chorobą oraz liczba zabiegów chirurgicznych zmniejszyła się istotnie statystycznie w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu do placebo.

**Tabela 15**
**Utrzymywanie się remisji klinicznej i odpowiedzi na leczenie**
**(odsetek pacjentów)**

| | **Placebo** | **40 mg Humira co drugi tydzień** | **40 mg Humira co tydzień** |
|---|---|---|---|
| **26. tydzień** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Remisja kliniczna | 17% | 40%* | 47%* |
| Odpowiedź kliniczna (CR-100) | 27% | 52%* | 52%* |
| Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez >= 90 dni[a] | 3% (2/66) | 19% (11/58)** | 15% (11/74)** |
| **56. tydzień** | **N=170** | **N=172** | **N=157** |
| Remisja kliniczna | 12% | 36%* | 41%* |
| Odpowiedź kliniczna (CR-100) | 17% | 41%* | 48%* |
| Pacjenci w remisji bez przyjmowania steroidów przez >= 90 dni[a] | 5% (3/66) | 29% (17/58)* | 20% (15/74)** |

* $p < 0,001$ dla produktu Humira w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków
** $p < 0,02$ dla produktu Humira w porównaniu do placebo, porównanie parami odsetków
[a] Spośród pacjentów przyjmujących początkowo kortykosteroidy.

Spośród pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 4. tygodniu, przed upływem 12. tygodnia na leczenie odpowiedziało 43% pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące produktem Humira w porównaniu do 30% pacjentów otrzymujących placebo w leczeniu podtrzymującym. Wyniki te sugerują, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego do 12. tygodnia włącznie może być korzystne u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie przed upływem 4. tygodnia. Kontynuacja leczenia dłużej niż 12 tygodni nie spowodowała istotnie większej liczby odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 4.2).

117/276 pacjentów z badania I w ChL-C oraz 272/777 pacjentów z badań II i III w ChL-C poddano obserwacji przez co najmniej 3 lata w ramach otwartego leczenia adalimumabem. Odpowiednio 88 i 189 pacjentów pozostawało w stanie remisji klinicznej. Odpowiedź kliniczną (CR-100) utrzymano odpowiednio u 102 i 233 pacjentów.

*Jakość życia*

W badaniach I i II w ChL-C, statystycznie istotną poprawę całkowitej punktacji w kwestionariuszu swoistym dla choroby zapalnej jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) osiągnięto w 4. tygodniu u pacjentów losowo przydzielonych do grup otrzymujących produkt Humira w dawkach 80/40 mg i 160/80 mg w porównaniu do placebo. Poprawę obserwowano również

w 26. i 56. tygodniu w badaniu III w ChL-C w grupach leczonych adalimumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wielokrotnych dawek produktu Humira oceniano u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo 6 do 12 punktów z kryterium obrazu endoskopowego 2 do 3 punktów) w randomizowanych badaniach klinicznych podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo.

W badaniu I we WZJG, 390 pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF przydzielono losowo do grup otrzymujących placebo w tygodniach 0 i 2, 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu lub 80 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 40 mg w 2. tygodniu. Po 2. tygodniu, pacjenci w obydwu ramionach, w których stosowano adalimumab otrzymywali dawkę 40 mg co drugi tydzień. Remisję kliniczną (definiowana jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez oceny punktowej w częściowej skali > 1) oceniano w 8. tygodniu.

W badaniu II we WZJG, 248 pacjentów otrzymywało 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, 80 mg w 2. tygodniu i następnie 40 mg co drugi tydzień, a 246 pacjentów otrzymywało placebo. Wyniki kliniczne oceniano w 8. tygodniu pod kątem indukcji remisji oraz w 52. tygodniu pod kątem utrzymywania się remisji.

W 8. tygodniu, remisję kliniczną osiągnięto u statystycznie istotnie większego odsetka pacjentów, u których zastosowano leczenie indukcyjne produktem Humira 160/80 mg w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w badaniu I we WZJG (odpowiednio 18% *vs.* 9%, p=0,031) i w badaniu II we WZJG (odpowiednio 17% *vs.* 9%, p = 0,019). W badaniu II we WZJG, spośród pacjentów leczonych produktem Humira, którzy byli w fazie remisji w 8. tygodniu, 21/41 (51%) pozostawało w remisji w 52. tygodniu.

W Tabeli 16 przedstawiono wyniki całej populacji badania II we WZJG.

**Tabela 16**
**Odpowiedź, remisja i wygojenie błony śluzowej w badaniu II we WZJG (odsetek pacjentów)**

| | **Placebo** | **Humira 40 mg co drugi tydzień** |
|---|---|---|
| 52. tydzień | **N=246** | **N=248** |
| Odpowiedź kliniczna | 18% | 30%* |
| Remisja kliniczna | 9% | 17%* |
| Wygojenie błony śluzowej | 15% | 25%* |
| Remisja wolna od stosowania steroidów przez ≥ 90 dni[a] | 6% (N=140) | 13%* (N=150) |
| 8. i 52. tydzień | | |
| Utrzymująca się odpowiedź | 12% | 24%** |
| Utrzymująca się remisja | 4% | 8%* |
| Utrzymujące się wygojenie błony śluzowej | 11% | 19%* |

Remisja kliniczna: ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 bez oceny punktowej w częściowej skali > 1;
Odpowiedź kliniczną stanowi zmniejszenie, w porównaniu do wartości wyjściowej, oceny punktowej aktywności choroby w skali Mayo o ≥ 3 punkty i ≥ 30% oraz zmniejszenie w częściowej skali oceny krwawienia z odbytnicy (ang. *rectal bleeding subscore*, RBS) o ≥ 1 lub bezwzględna ocena RBS wynosząca 0 lub 1;
* p < 0,05 dla produktu Humira *vs.* placebo porównanie proporcji parami
** p < 0,001 dla produktu Humira *vs*. placebo porównanie proporcji parami odsetków
[a] Spośród pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w chwili włączenia do badania

Spośród pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną w 8. tygodniu, w 52. tygodniu odpowiedź stwierdzono u 47%, remisję u 29%, wygojenie błony śluzowej u 41% i remisję wolną od stosowania steroidów przez ≥ 90 dni u 20%.

Około 40% pacjentów w badaniu II we WZJG było uprzednio bez powodzenia leczonych innym antagonistą TNF – infliksymabem. U tych pacjentów skuteczność adalimumabu była mniejsza w porównaniu do pacjentów uprzednio nieleczonych antagonistą TNF. W 52. tygodniu, spośród pacjentów uprzednio bez powodzenia leczonych antagonistą TNF, remisję osiągnęło 3% pacjentów otrzymujących placebo i 10% pacjentów otrzymujących adalimumab.

Pacjenci z badań I i II we WZJG mieli możliwość kontynuowania leczenia w otwartym, długookresowym badaniu III będącym kontynuacją tych badań. Po 3 latach terapii adalimumabem, 75% pacjentów (301/402) pozostawało w remisji ocenianej w częściowej skali Mayo.

*Współczynniki hospitalizacji*

W czasie 52. tygodni prowadzenia badań klinicznych I i II we WZJG w ramieniu terapii adalimumabem obserwowano niższe współczynniki hospitalizacji z wszystkich przyczyn oraz hospitalizacji związanych z WZJG w porównaniu do ramienia otrzymującego placebo. Liczba hospitalizacji z wszystkich przyczyn w grupie leczonej adalimumabem wynosiła 0,18 na pacjentorok *vs.* 0,26 na pacjentorok w grupie otrzymującej placebo, a odpowiednie dane liczbowe dotyczące hospitalizacji związanych z WZJG wynosiły 0,12 na pacjentorok *vs.* 0,22 na pacjentorok.

*Jakość życia*

W badaniu II we WZJG leczenie adalimumabem doprowadziło do poprawy w ocenie według kwestionariusza swoistego dla choroby zapalnej jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ).

*Zapalenie błony naczyniowej oka*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira u dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka w części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej, z wyłączeniem pacjentów z izolowaną postacią zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej, oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych (UV I i II). Pacjenci otrzymywali placebo lub produkt Humira w dawce początkowej 80 mg, a następnie po tygodniu od podania dawki początkowej w dawce 40 mg co drugi tydzień. Dozwolone było jednoczesne podawanie jednego niebiologicznego leku immunosupresyjnego w stałych dawkach.

W badaniu UV I oceniano 217 pacjentów z aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka pomimo leczenia kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 60 mg/dobę). Wszyscy pacjenci otrzymywali przez 2 tygodnie po przystąpieniu do badania standardową dawkę prednizonu 60 mg/dobę, którą następnie stopniowo zmniejszano zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 15. tygodnia.

W badania UV II oceniano 226 pacjentów z nieaktywną postacią zapalenia błony naczyniowej oka, u których w momencie rozpoczynania badania konieczne było długotrwałe leczenie kortykosteroidami (prednizon podawany doustnie w dawce od 10 do 35 mg/dobę) w celu kontroli objawów choroby. Następnie u pacjentów stopniowo zmniejszano dawki, zgodnie z obowiązującym schematem, aż do całkowitego zaprzestania podawania kortykosteroidu przed upływem 19. tygodnia.

W obydwu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był „czas do niepowodzenia leczenia". Niepowodzenie leczenia definiowano stosując wieloskładnikowy wynik leczenia oceniany na podstawie zapalnych zmian siatkówki i naczyniówki i (lub) zapalnych zmian naczyń siatkówki, stopnia wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej (ang. *anterior chamber*,

AC), stopnia zmętnienia ciała szklistego (ang. *vitreous haze*, HZ) i najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (ang. *best corrected visual acuity*, BCVA).

Pacjenci, którzy ukończyli badania UV I i UV II byli kwalifikowani do niekontrolowanego długoterminowego badania kontynuacyjnego o pierwotnie zaplanowanym czasie trwania 78 tygodni. Pacjentom pozwolono kontynuować leczenie badanym produktem leczniczym po 78. tygodniu, dopóki produkt Humira nie był dla nich dostępny.

*Odpowiedź kliniczna*

Wyniki obydwu badań wykazały statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka niepowodzenia leczenia u pacjentów leczonych produktem Humira w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (patrz Tabela 17). Obydwa badania wykazały wczesny i utrzymujący się wpływ produktu Humira na odsetek niepowodzenia leczenia w porównaniu do placebo (patrz Rycina 1).

**Tabela 17**
**Czas do niepowodzenia leczenia w badaniach UV I i UV II**

| Analiza leczenia | N | Niepowodzenie N (%) | Mediana czasu do niepowodzenia (miesiące) | HR[a] | CI 95% dla HR[a] | Wartość *P*[b] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Czas do niepowodzenia leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu w badaniu UV I** | | | | | | |
| Pierwotna analiza (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 107 | 84 (78,5) | 3,0 | -- | -- | -- |
| Adalimumab | 110 | 60 (54,5) | 5,6 | 0,50 | 0,36, 0,70 | < 0,001 |
| **Czas do niepowodzenia leczenia w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu w badaniu UV II** | | | | | | |
| Pierwotna analiza (ITT) | | | | | | |
| Placebo | 111 | 61 (55,0) | 8,3 | -- | -- | -- |
| Adalimumab | 115 | 45 (39,1) | NE[c] | 0,57 | 0,39, 0,84 | 0,004 |

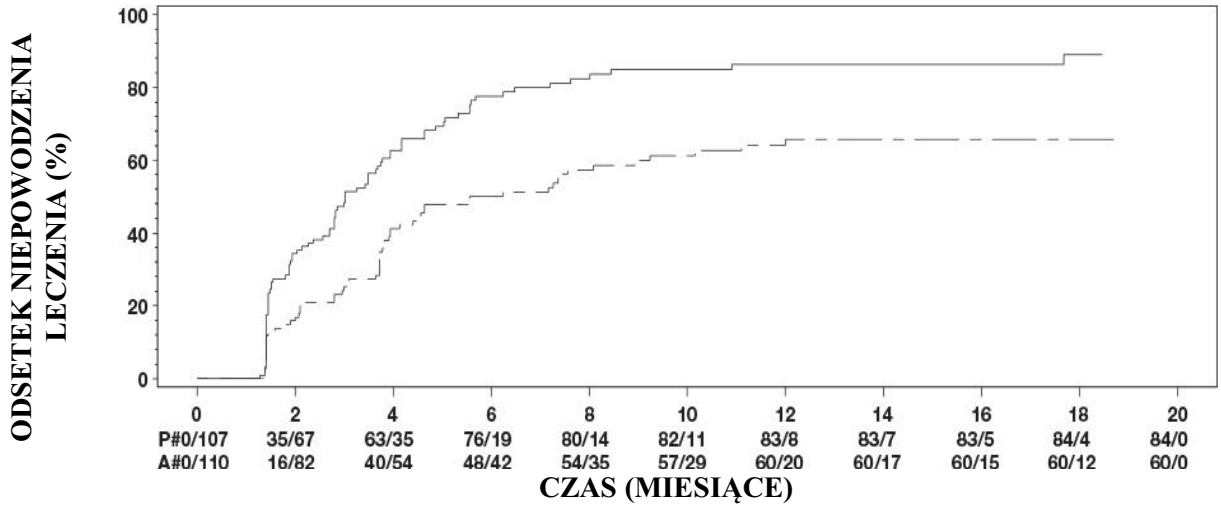
Uwaga: Niepowodzenie leczenia w 6. tygodniu lub po 6. tygodniu (badanie UV I) lub w 2. tygodniu lub po 2. tygodniu (badanie UV II) liczono jako zdarzenie. Odnośnie pacjentów wycofanych z badania z innych przyczyn niż niepowodzenie leczenia dokonywano cenzurowania (obserwacja ucięta) w czasie wycofania z badania.

[a] HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) adalimumabu vs placebo na podstawie regresji proporcjonalnego ryzyka z leczeniem jako czynnikiem.

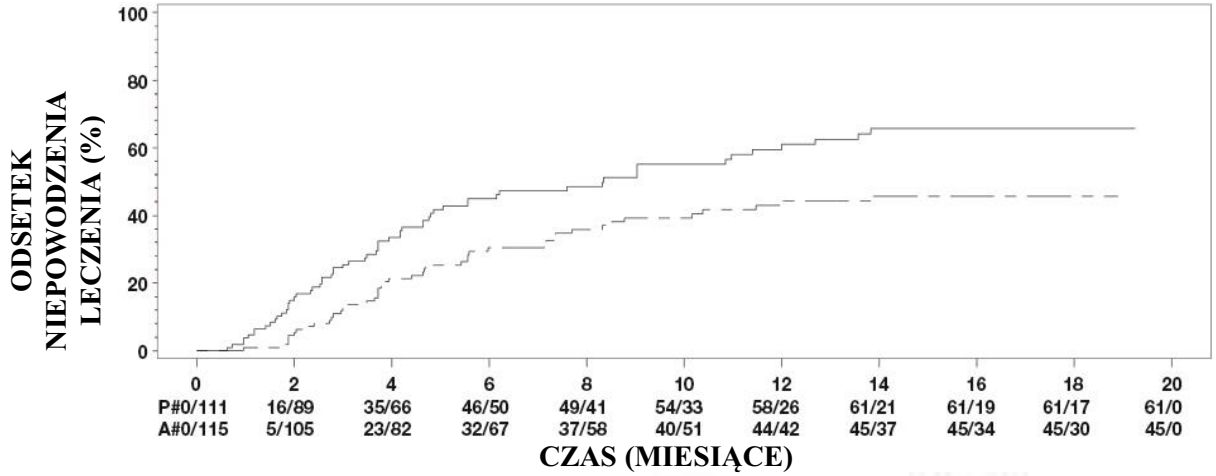
[b] *P* - wartość dla hipotezy dwustronnej na podstawie testu *log-rank*.

[c] NE = nieoznaczalne (ang. *not estimable*). Zdarzenie wystąpiło u mniej niż połowy zagrożonych uczestników badania.

**Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w 6. lub po 6. tygodniu (badanie UV I) oraz w 2. lub po 2. tygodniu (badanie UV II)**



Badanie UV I Leczenie Placebo Adalimumab




Badanie UV II Leczenie Placebo Adalimumab

Uwaga: P# = Placebo (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów); A# = HUMIRA (liczba zdarzeń/liczba zagrożonych pacjentów).

W badaniu UV I statystycznie istotne różnice na korzyść adalimumabu w porównaniu do placebo zaobserwowano dla każdego ze składników niepowodzenia leczenia. W badaniu UV II statystycznie istotne różnice zaobserwowano wyłącznie dla ostrości wzroku, ale w przypadku pozostałych składników dane liczbowe były korzystniejsze dla adalimumabu.

Spośród 424 uczestników niekontrolowanego, długookresowego badania, będącego kontynuacją badań UV I i UV II, 60 uczestników uznano za niespełniających warunków badania (np. z powodu odchyleń lub z powodu powikłań wtórnych retinopatii cukrzycowej, z powodu operacji zaćmy lub witrektomii) i nie uwzględniono ich w pierwotnej analizie skuteczności. Spośród 364 pozostałych pacjentów, 269 pacjentów, których można było poddać ocenie (74%) otrzymało w fazie otwartej leczenie adalimumabem przez 78 tygodni. Na podstawie danych z obserwacji, u 216 (80,3%) stwierdzono brak aktywności choroby (brak aktywnych zmian zapalnych, stopień wysięku komórek zapalnych w komorze przedniej ≤ 0,5+, stopień zmętnienia ciała szklistego ≤ 0,5+) przy jednoczesnym stosowaniu steroidu w dawce ≤ 7,5 mg na dobę oraz u 178 (66,2%) brak aktywności choroby bez stosowania steroidu. W 78. tygodniu, najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) uległa poprawie lub utrzymała się na poprzednim poziomie (pogorszenie o < 5 liter) w 88,6% oczu. Na ogół, dane uzyskane po 78. tygodniu były zgodne z tymi wynikami, ale liczba pacjentów włączonych do badania zmniejszyła się po tym czasie. W sumie, spośród pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu, 18% przerwało udział z powodu zdarzeń niepożądanych, a 8% z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem.

*Jakość życia*

Efekty leczenia zgłaszane przez pacjentów dotyczące funkcjonowania związanego z widzeniem mierzono w obydwu badaniach za pomocą kwestionariusza NEI VFQ-25. Dane liczbowe były korzystniejsze dla produktu Humira w większości podskal kwestionariusza ze statystycznie istotnymi średnimi różnicami dla ogólnej oceny widzenia, bólu gałki ocznej, widzenia do bliży i zdrowia psychicznego oraz całkowitej oceny w badaniu UV I oraz ogólnej oceny widzenia i zdrowia psychicznego w badaniu UV II. Efekty związane z widzeniem nie przemawiały liczbowo na korzyść produktu Humira w widzeniu barwnym w badaniu UV I oraz w widzeniu barwnym, widzeniu obwodowym i widzeniu do bliży w badaniu UV II.

Immunogenność

Tworzenie przeciwciał przeciw adalimumabowi jest związane ze zwiększeniem klirensu i zmniejszeniem skuteczności adalimumabu. Nie stwierdza się wyraźnej korelacji między obecnością przeciwciał przeciw adalimumabowi i występowaniem zdarzeń niepożądanych.

Pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, w badaniach I, II i III, w okresie od 6. do 12. miesiąca wielokrotnie badano na obecność przeciwciał przeciw adalimumabowi. W tych głównych badaniach klinicznych przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 5,5% (58/1053) pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu do 0,5% (2/370) otrzymujących placebo. U pacjentów nieotrzymujących jednocześnie metotreksatu częstość występowania wynosiła 12,4% w porównaniu do 0,6%, gdy adalimumab dodano do leczenia metotreksatem.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 7/269 pacjentów (2,6%) i u 19/487 pacjentów (3,9%) z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 77/920 pacjentów (8,4%) leczonych adalimumabem stosowanym w monoterapii.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą zwyczajną (plackowatą) otrzymujących długookresowe leczenie adalimumabem w monoterapii, którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym odstawienia leczenia, a następnie jego wznowienia, częstość występowania przeciwciał przeciw adalimumabowi po wznowieniu leczenia (11 z 482 pacjentów, 2,3%) była podobna do częstości obserwowanej przed odstawieniem leczenia (11 z 590 pacjentów, 1,9%).

U pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 10 z 99 osób (10,1%) leczonych adalimumabem.

U dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna odsetek powstawania przeciwciał przeciw adalimumabowi u pacjentów otrzymujących adalimumab wynosił 3,3%.

U dorosłych pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka przeciwciała przeciw adalimumabowi stwierdzono u 4,8% (12/249) pacjentów leczonych adalimumabem.

U dzieci i młodzieży z umiarkowanym do ciężkiego, czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego odsetek powstawania przeciwciał przeciw adalimumabowi u pacjentów otrzymujących adalimumab wynosił 3%.

Analizy immunogenności są swoiste dla danego produktu i dlatego nie jest możliwe porównanie z wskaźnikami obecności przeciwciał podczas stosowania innych produktów.

Dzieci i młodzież

*Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u młodzieży*

Nie ma badań klinicznych produktu Humira u pacjentów w wieku młodzieńczym z HS. Skuteczność adalimumabu w leczeniu HS u pacjentów w wieku młodzieńczym przewiduje się na podstawie wykazanej skuteczności i zależności między ekspozycją na adalimumab i odpowiedzią na leczenie u dorosłych pacjentów z HS oraz prawdopodobieństwa, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie leku są zasadniczo podobne do stwierdzonych u dorosłych przy tym samym poziomie ekspozycji. Bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki adalimumabu w populacji młodzieży z HS określono na podstawie profilu bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w podobnych lub częściej podawanych dawkach w różnych wskazaniach zarówno u dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).

*Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) u dzieci i młodzieży*

Produkt Humira oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia indukcyjnego i podtrzymującego dawkami ustalonymi w zależności od masy ciała pacjenta (< 40 kg lub ≥ 40 kg) u 192 pacjentów między 6. a 17. (włącznie) rokiem życia, z chorobą Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, co definiowano jako wartość pediatrycznego wskaźnika aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna (ang. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30. Pacjenci musieli wcześniej bez powodzenia otrzymywać standardowe leczenie stosowane w ChL-C [w tym lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący]. Możliwe było również włączenie pacjentów, którzy wcześniej przestali odpowiadać na infliksymab lub wystąpiła u nich nietolerancja infliksymabu.

W próbie otwartej wszyscy pacjenci otrzymali w okresie indukcji dawkę zależną od masy ciała w momencie rozpoczęcia badania: 160 mg w tygodniu 0 i 80 mg w 2. tygodniu – pacjenci o masie ciała ≥ 40 kg oraz odpowiednio 80 mg i 40 mg – pacjenci o masie ciała < 40 kg.

W 4. tygodniu, pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 w zależności od ich aktualnej masy ciała do jednego z dwóch schematów leczenia podtrzymującego: „mała dawka" lub „standardowa dawka", co przedstawiono w Tabeli 18.

**Tabela 18**
**Schemat leczenia podtrzymującego**

| Masa ciała pacjenta | Mała dawka | Standardowa dawka |
|---|---|---|
| < 40 kg | 10 mg co drugi tydzień | 20 mg co drugi tydzień |
| ≥ 40 kg | 20 mg co drugi tydzień | 40 mg co drugi tydzień |

*Wyniki dotyczące skuteczności*

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 26. tygodniu, co definiowano jako wartość wskaźnika PCDAI ≤ 10.

Odsetki uzyskania remisji klinicznej i odpowiedzi klinicznej (co definiowano jako zmniejszenie wartości PCDAI o co najmniej 15 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) przedstawiono w Tabeli 19. Odsetki zaprzestania stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących przedstawiono w Tabeli 20.

**Tabela 19**
**Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży**
**Remisja i odpowiedź kliniczna mierzone PCDAI**

| | Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień N=93 | Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień N=95 | Wartość p* |
|---|---|---|---|
| **26. tydzień** | | | |
| Remisja kliniczna | 38,7% | 28,4% | 0,075 |
| Odpowiedź kliniczna | 59,1% | 48,4% | 0,073 |
| **52. tydzień** | | | |
| Remisja kliniczna | 33,3% | 23,2% | 0,100 |
| Odpowiedź kliniczna | 41,9% | 28,4% | 0,038 |
| * Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką. | | | |

| Tabela 20<br>Badanie w ChL-C u dzieci i młodzieży<br>Zaprzestanie stosowania kortykosteroidów lub leków immunomodulujących i remisja przetok | | | |
|---|---|---|---|
| | **Dawka standardowa 40/20 mg co drugi tydzień** | **Mała dawka 20/10 mg co drugi tydzień** | **Wartość p[1]** |
| **Zaprzestanie przyjmowania kortykosteroidów** | **N= 33** | **N=38** | |
| 26. tydzień | 84,8% | 65,8% | 0,066 |
| 52. tydzień | 69,7% | 60,5% | 0,420 |
| **Zaprzestanie przyjmowania leków immunomodulujących[2]** | **N=60** | **N=57** | |
| 52. tydzień | 30,0% | 29,8% | 0,983 |
| **Remisja przetok[3]** | **N=15** | **N=21** | |
| 26. tydzień | 46,7% | 38,1% | 0,608 |
| 52. tydzień | 40,0% | 23,8% | 0,303 |

[1] Wartość p – dawka standardowa w porównaniu z małą dawką.
[2] Jeśli pacjent spełniał kryterium odpowiedzi klinicznej, leczenie immunosupresyjne można było przerwać wyłącznie w 26. tygodniu lub po 26. tygodniu, według uznania badacza.
[3] Definiowane jako zamknięcie wszystkich przetok czynnych w czasie rozpoczynania badania, które obserwowano podczas co najmniej 2 kolejnych wizyt po rozpoczęciu badania.

W obydwu leczonych grupach, w 26. i 52. tygodniu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie (poprawę) w stosunku do wartości wyjściowych wskaźnika masy ciała i tempa wzrostu.

W obydwu grupach obserwowano również istotną statystycznie i klinicznie poprawę w stosunku do wartości wyjściowych parametrów jakości życia (w tym IMPACT III).

Stu pacjentów (n=100) z badania klinicznego populacji dzieci i młodzieży z chorobą Leśniowskiego-Crohna kontynuowało leczenie w długookresowym otwartym badaniu kontynuacyjnym. Po 5 latach leczenia adalimumabem, z 50 pacjentów pozostających w badaniu 74,0% (37/50) nadal było w remisji klinicznej, a 92,0% (46/50) nadal wykazywało odpowiedź kliniczną wg. wskaźnika PCDAI.

*Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą u 93 pacjentów pediatrycznych w wieku od 5 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (ocena aktywności choroby w skali Mayo od 6 do 12 punktów z oceną obrazu endoskopowego od 2 do 3 punktów, potwierdzona przez centralną weryfikację badania endoskopowego), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub go nie tolerowali. Około 16% pacjentów biorących udział w badaniu było uprzednio poddanych nieskutecznemu leczeniu antagonistą TNF. Pacjentom, którzy w chwili włączenia do badania otrzymywali kortykosteroidy, zezwolono na stopniowe zmniejszanie ich dawki po upływie 4. tygodnia.

W fazie indukcyjnej badania, 77 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 3:2 do grup otrzymujących leczenie produktem Humira, podawane metodą podwójnie ślepej próby w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu lub w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu. Obie grupy otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu. Po wprowadzeniu zmiany do projektu badania, pozostałych 16 pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy indukcyjnej, otrzymało w badaniu otwartym leczenie produktem Humira w dawce indukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.

W 8. tygodniu, 62 pacjentów, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną wg częściowej skali Mayo (ang. *Partial Mayo Score*, PMS; zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny wg PMS o ≥ 2 punkty i ≥ 30% względem wartości wyjściowej), zostało przydzielonych losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące produktem Humira metodą podwójnie ślepej próby w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień lub w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień. Przed wprowadzeniem zmiany do projektu badania, 12 dodatkowym pacjentom, którzy wykazywali odpowiedź kliniczną wg PMS, przydzielono losowo placebo, ale nie uwzględniono ich w konfirmacyjnej analizie skuteczności.

Zaostrzenie choroby zdefiniowano jako wzrost oceny wg PMS o co najmniej 3 punkty (u pacjentów z oceną wg PMS od 0 do 2 w 8. tygodniu), o co najmniej 2 punkty (u pacjentów z oceną wg PMS od 3 do 4 w 8. tygodniu) lub o co najmniej 1 punkt (u pacjentów z oceną wg PMS od 5 do 6 w 8. tygodniu).

Pacjenci, którzy spełniali kryteria zaostrzenia choroby w 12. lub po 12. tygodniu, zostali przydzieleni losowo do otrzymywania dawki reindukcyjnej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) lub 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg), a następnie kontynuowali oni przyjmowanie odpowiednich dawek podtrzymujących.

*Wyniki dotyczące skuteczności*

Współistniejącymi, pierwszorzędowymi punktami końcowymi były remisja kliniczna wg PMS (zdefiniowana jako ocena punktowa PMS ≤ 2 oraz brak oceny punktowej > 1 dla któregoś parametru) w 8. tygodniu oraz remisja kliniczna wg pełnej skali Mayo (ang. *Full Mayo Score*, FMS) (zdefiniowana jako ocena punktowa w skali Mayo ≤ 2 oraz brak oceny punktowej > 1 dla któregoś parametru) w 52. tygodniu u pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną wg PMS w 8. tygodniu.

Wskaźniki remisji klinicznej wg PMS w 8. tygodniu u pacjentów w każdej grupie leczenia indukcyjnego produktem Humira metodą podwójnie ślepej próby zostały przedstawione w Tabeli 21.

**Tabela 21: Remisja kliniczna wg PMS w 8. tygodniu**

| | **Humira[a] Maksymalnie 160 mg w 0. tygodniu / placebo w 1. tygodniu** N=30 | **Humira[b, c] Maksymalnie 160 mg w 0. i 1. tygodniu** N=47 |
|---|---|---|
| Remisja kliniczna | 13/30 (43,3%) | 28/47 (59,6%) |

[a] Humira w dawce 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i Humira w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[b] Humira w dawce 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej produktu Humira podawanej metodą otwartej próby wynoszącej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu.
Uwaga 2: Uznano, że pacjenci dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.

W 52. tygodniu oceniono remisję kliniczną wg FMS u pacjentów z odpowiedzią na leczenie w 8. tygodniu, odpowiedź kliniczną wg FMS (zdefiniowaną jako zmniejszenie oceny punktowej w skali Mayo o ≥ 3 punkty i ≥ 30% w stosunku do wartości wyjściowej) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, gojenie się błony śluzowej (zdefiniowane jako ocena parametru endoskopowego w skali Mayo ≤ 1) u pacjentów z odpowiedzią w 8. tygodniu, remisję kliniczną wg FMS u pacjentów będących w remisji w 8. tygodniu oraz odsetek uczestników badania pozostających w remisji bez

stosowania kortykosteroidów wg FMS wśród odpowiadających na leczenie w 8. tygodniu. Ocenie poddano pacjentów, którzy otrzymywali produkt Humira metodą podwójnie ślepej próby w dawkach podtrzymujących maksymalnie 40 mg co drugi tydzień (0,6 mg/kg) oraz maksymalnie 40 mg co tydzień (0,6 mg/kg) (Tabela 22).

**Tabela 22: Wyniki skuteczności w 52. tygodniu**

| | **Humira[a] Maksymalnie 40 mg co drugi tydzień** N=31 | **Humira[b] Maksymalnie 40 mg co tydzień** N=31 |
|---|---|---|
| Remisja kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu | 9/31 (29,0%) | 14/31 (45,2%) |
| Odpowiedź kliniczna u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu | 19/31 (61,3%) | 21/31 (67,7%) |
| Wygojenie błony śluzowej u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu | 12/31 (38,7%) | 16/31 (51,6%) |
| Remisja kliniczna u pozostających w remisji wg PMS w 8. tygodniu | 9/21 (42,9%) | 10/22 (45,5%) |
| Remisja bez stosowania kortykosteroidów u odpowiadających na leczenie wg PMS w 8. tygodniu[c] | 4/13 (30,8%) | 5/16 (31,3%) |
| [a] Humira w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.<br>[b] Humira w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień.<br>[c] U pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy w czasie włączenia do badania.<br>Uwaga: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi badania w 52. tygodniu. | | |

Dodatkowymi, eksploracyjnymi punktami końcowymi dla oceny skuteczności były odpowiedź kliniczna według pediatrycznego współczynnika aktywności wrzodziejącego jelita grubego (ang. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (zdefiniowana jako zmniejszenie oceny wg PUCAI o ≥ 20 punktów w stosunku do wartości wyjściowej) oraz remisja kliniczna wg PUCAI (zdefiniowana jako wartość wskaźnika PUCAI < 10) w 8. i 52. tygodniu (Tabela 23).

**Tabela 23: Wyniki dotyczące eksploracyjnych punktów końcowych wg PUCAI**

| | **8. tydzień** | |
|---|---|---|
| | **Humira[a] Maksymalnie 160 mg w 0. tygodniu / placebo w 1. tygodniu** N=30 | **Humira[b,c] Maksymalnie 160 mg w 0. i 1. tygodniu** N=47 |
| Remisja kliniczna wg PUCAI | 10/30 (33,3%) | 22/47 (46,8%) |
| Odpowiedź kliniczna wg PUCAI | 15/30 (50,0%) | 32/47 (68,1%) |
| | **52. tydzień** | |
| | **Humira[d] Maksymalnie 40 mg co drugi tydzień** N=31 | **Humira[e] Maksymalnie 40 mg co tydzień** N=31 |
| Remisja kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w 8. tygodniu | 14/31 (45,2%) | 18/31 (58,1%) |
| Odpowiedź kliniczna wg PUCAI u pacjentów wykazujących odpowiedź w PMS w 8. tygodniu | 18/31 (58,1%) | 16/31 (51,6%) |

[a] Humira w dawce 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. tygodniu, placebo w 1. tygodniu i Humira w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[b] Humira w dawce 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu i w dawce 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[c] Nie obejmuje dawki indukcyjnej produktu Humira podawanej metodą otwartej próby wynoszącej 2,4 mg/kg (maksymalnie 160 mg) w 0. i 1. tygodniu oraz 1,2 mg/kg (maksymalnie 80 mg) w 2. tygodniu.
[d] Humira w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień.
[e] Humira w dawce 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień.
Uwaga 1: Obie grupy leczenia indukcyjnego otrzymywały 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) w 4. i 6. tygodniu.
Uwaga 2: Uznano, że pacjenci, dla których brak było danych liczbowych w 8. tygodniu, nie osiągnęli punktu końcowego.
Uwaga 3: Pacjentów, dla których brak było danych liczbowych w 52. tygodniu lub których przydzielono losowo do leczenia reindukcyjnego lub podtrzymującego, uznano za nieodpowiadających na leczenie zgodnie z punktami końcowymi badania w 52. tygodniu.

Dwóch na sześciu pacjentów (33%) leczonych produktem Humira, którzy otrzymali leczenie reindukcyjne w trakcie leczenia podtrzymującego, osiągnęło odpowiedź kliniczną wg FMS w 52. tygodniu.

*Jakość życia*

W grupach leczonych produktem Humira zaobserwowano znaczącą klinicznie poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie oceny punktowej wg kwestionariusza IMPACT III oraz kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i aktywności życiowej (ang. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI) dotyczącej opiekuna.

W grupach leczonych adalimumabem, u pacjentów otrzymujących dużą dawkę podtrzymującą wynoszącą maksymalnie 40 mg (0,6 mg/kg) co tydzień, zaobserwowano znaczące klinicznie zwiększenie (poprawę) szybkości wzrostu oraz wskaźnika masy ciała (BMI) w stosunku do wartości wyjściowej.

*Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży*

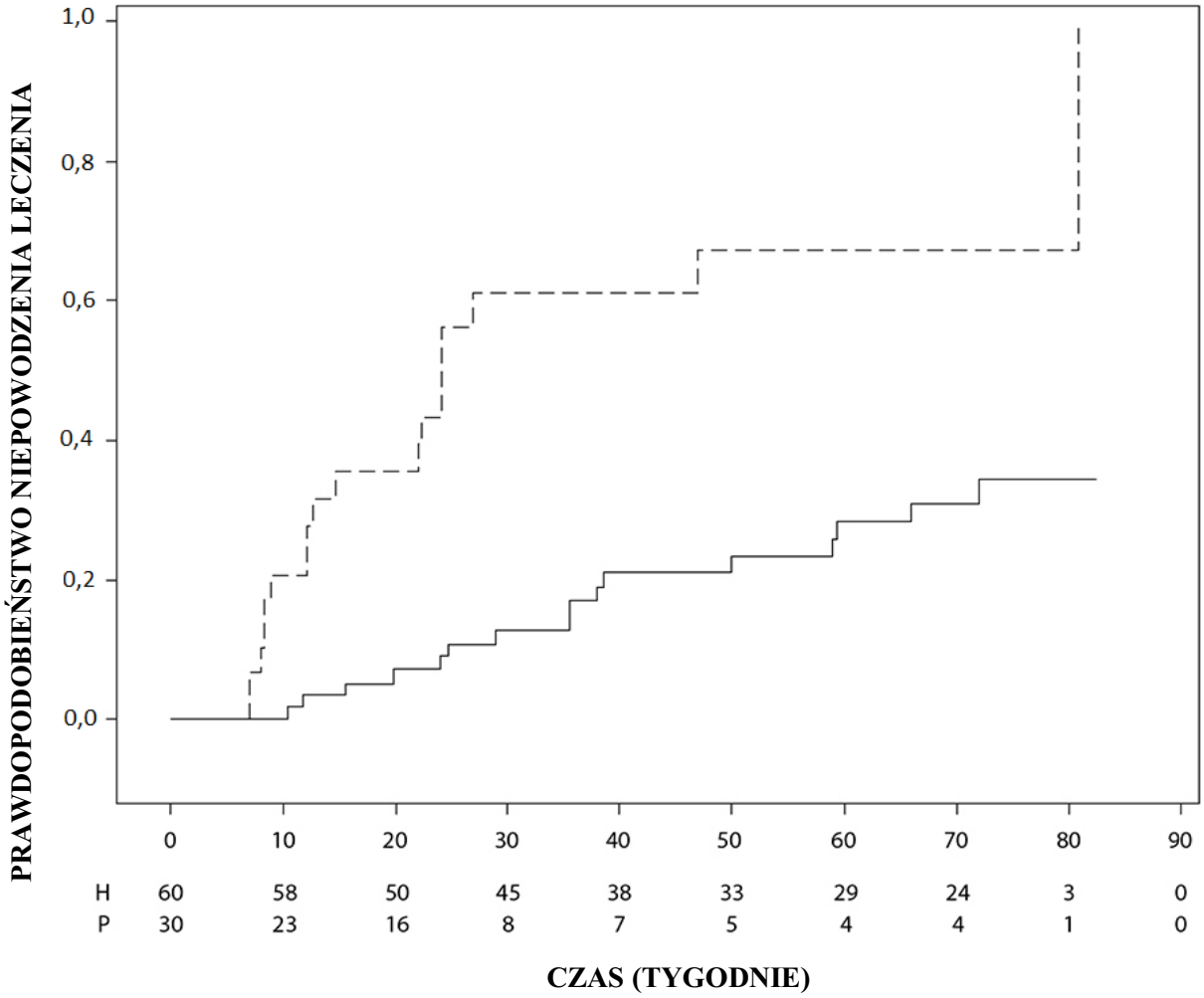
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Humira oceniano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym u 90 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do < 18 lat z czynnym, związanym z MIZS nieinfekcyjnym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, u których nieskuteczne było leczenie metotreksatem przez co najmniej 12 tygodni. Pacjenci otrzymywali placebo lub adalimumab 20 mg (jeśli <30 kg) lub adalimumab 40 mg (jeśli ≥ 30 kg) co drugi tydzień w skojarzeniu z metotreksatem w dawce, jaką otrzymywali przed przystąpieniem do badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był „czas do niepowodzenia leczenia". Kryteriami niepowodzenia leczenia były nasilenie lub utrzymujący się brak poprawy zapalenia oka lub częściowa poprawa z wystąpieniem utrzymujących się współistniejących chorób oka lub nasilenie się współistniejących chorób oka, niedozwolone jednoczesne stosowanie leków oraz przerwanie leczenia na dłuższy okres.

*Odpowiedź kliniczna*

W porównaniu do placebo, adalimumab istotnie wydłużył czas do niepowodzenia leczenia (patrz Rycina 2, p <0,0001 na podstawie testu log-rank). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wynosiła 24,1 tygodnie u uczestników badania otrzymujących placebo, a u uczestników leczonych adalimumabem mediany czasu do niepowodzenia leczenia nie można było oszacować, ponieważ niepowodzenie leczenia wystąpiło u mniej niż połowy tych uczestników badania. Adalimumab istotnie zmniejszył ryzyko niepowodzenia leczenia o 75% w porównaniu do placebo, jak to wykazał współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR = 0,25 [95% CI: 0,12, 0,49]).

**Rycina 2. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające czas do niepowodzenia leczenia w badaniu klinicznym w zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży**




Uwaga: P = placebo (liczba zagrożonych pacjentów); H = HUMIRA (liczba zagrożonych pacjentów)

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg wchłanianie i dystrybucja adalimumabu przebiegały wolno, a maksymalne stężenie w surowicy wystąpiło po około 5 dniach po podaniu. Średnia bezwzględna biodostępność adalimumabu po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 40 mg oceniona na podstawie trzech badań wynosiła 64%. Po podaniu dożylnym pojedynczych dawek od 0,25 do 10 mg/kg mc. stężenia były proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki 0,5 mg/kg mc. (~40 mg) klirens wynosił od 11 do 15 ml/h, objętość dystrybucji ($V_{SS}$) wynosiła od 5 do 6 litrów, a średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji, około 2 tygodnie. Stężenie adalimumabu w płynie maziowym pobranym od kilkunastu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosiło 31 - 96% wartości stężenia w surowicy.

Po podaniu podskórnym 40 mg adalimumabu co drugi tydzień u dorosłych pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) w stanie stacjonarnym wynosiło około 5 µg/ml (gdy nie podawano równocześnie metotreksatu) oraz 8 do 9 µg/ml (gdy podawano równocześnie metotreksat). Po podawaniu podskórnym dawki 20, 40 i 80 mg co drugi tydzień i co tydzień minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym zwiększało się, w przybliżeniu, proporcjonalnie do dawki.

U dorosłych pacjentów z łuszczycą, średnie minimalne stężenie (ang. *trough*) w stanie stacjonarnym oznaczone przed podaniem kolejnej dawki wynosiło 5 µg/ml, gdy adalimumab stosowano w dawce 40 mg co drugi tydzień w monoterapii.

U dorosłych pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych, po podaniu dawki 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 80 mg w 2. tygodniu, minimalne (ang. *trough*) stężenie adalimumabu w surowicy wynosiło w przybliżeniu 7 do 8 µg/ml w 2. i 4. tygodniu. W okresie leczenia adalimumabem 40 mg raz w tygodniu średnie minimalne stężenie w stanie stacjonarnym w 12. tygodniu do 36. tygodnia włącznie wynosiło w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Ekspozycję na adalimumab u młodzieży z HS określano stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i symulację w oparciu o farmakokinetykę w różnych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczyca u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych). Zalecany schemat dawkowania w HS u młodzieży, to 40 mg co drugi tydzień. Ponieważ masa ciała może wpływać na ekspozycję na adalimumab, u młodzieży z większą masą ciała i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie może być korzystne zastosowanie dawki zalecanej dla dorosłych, to jest 40 mg co tydzień.

U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, po podaniu dawki nasycającej 80 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 40 mg produktu Humira w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenia minimalne (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy wynoszące około 5,5 µg/ml. Po podaniu dawki nasycającej 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 80 mg produktu Humira w 2. tygodniu, w okresie indukcji osiągnięto stężenie minimalne adalimumabu w surowicy wynoszące około 12 µg/ml. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą 40 mg produktu Humira co drugi tydzień w stanie stacjonarnym obserwowano średnie stężenia minimalne wynoszące około 7 µg/ml.

U pacjentów pediatrycznych z ChL-C o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w próbie otwartej w okresie indukcji dawka adalimumabu wynosiła 160/80 mg lub 80/40 mg, odpowiednio w tygodniach 0 i 2, w zależności od masy ciała (40 kg stanowiło punkt odcięcia). W 4. tygodniu pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1 do grup otrzymujących leczenie podtrzymujące dawką standardową (40/20 mg co drugi tydzień) lub małą dawką (20/10 mg co drugi tydzień) w zależności od masy ciała. Średnie (±SD) minimalne stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy osiągnięte w 4. tygodniu wynosiły 15,7 ± 6,6 µg/ml u pacjentów ≥ 40 kg (160/80 mg) oraz 10,6 ± 6,1 µg/ml u pacjentów < 40 kg (80/40 mg).

U pacjentów, którzy pozostali w grupach terapeutycznych, do jakich ich losowo przydzielono, średnie (±SD) minimalne stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy osiągnięte w 52. tygodniu wynosiły 9,5 ± 5,6 µg/ml w grupie otrzymującej dawkę standardową oraz 3,5 ± 2,2 µg/ml w grupie otrzymującej małą dawkę. Średnie minimalne stężenia utrzymywały się u pacjentów, którzy kontynuowali leczenie adalimumabem co drugi tydzień przez 52 tygodnie. U pacjentów, u których zwiększono intensywność dawkowania z podawania co drugi tydzień na podawanie co tydzień, średnie (±SD) stężenia adalimumabu w surowicy w 52. tygodniu wynosiły 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg co tydzień) oraz 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg co tydzień).

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, w okresie indukcji, po podaniu dawki nasycającej wynoszącej 160 mg produktu Humira w tygodniu 0, a następnie 80 mg produktu Humira w 2. tygodniu, minimalne stężenia (ang. *trough*) adalimumabu w surowicy wynosiły około 12 µg/ml. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy otrzymywali dawkę podtrzymującą wynoszącą 40 mg produktu Humira co drugi tydzień średnie minimalne stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły około 8 µg/ml.

Po podskórnym podaniu dawki zależnej od masy ciała wynoszącej 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co drugi tydzień pacjentom pediatrycznym z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, średnie minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło 5,01 ±

3,28 µg/ml. W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali 0,6 mg/kg (maksymalnie 40 mg) co tydzień, średnie (± SD) minimalne stężenie adalimumabu w surowicy w stanie stacjonarnym w 52. tygodniu wynosiło 15,7 ± 5,60 µg/ml.

U dorosłych pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka po podaniu dawki nasycającej 80 mg adalimumabu w tygodniu 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień począwszy od 1 tygodnia, średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynosiły w przybliżeniu 8 do 10 µg/ml.

Ekspozycję na adalimumab u pacjentów pediatrycznych z zapaleniem błony naczyniowej oka określano stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i symulację w oparciu o farmakokinetykę w innych wskazaniach u dzieci i młodzieży (łuszczyca u dzieci i młodzieży, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych). Nie ma dostępnych danych o ekspozycji klinicznej po stosowaniu dawki nasycającej u dzieci w wieku < 6 lat. Przewidywane wartości ekspozycji wskazują, że w przypadku nieobecności metotreksatu, dawka nasycające może powodować początkowe zwiększenie ekspozycji układowej.

Stosując populacyjne modelowanie farmakokinetyki i farmakokinetyki/farmakodynamiki i symulację przewidywano porównywalną ekspozycję na adalimumab i skuteczność u pacjentów leczonych dawką 80 mg co drugi tydzień w porównaniu z dawką 40 mg co tydzień (w tym dorosłych pacjentów z RZS, HS, WZJG, ChL-C lub łuszczycą, pacjentów z młodzieńczym HS oraz dzieci i młodzież ≥ 40 kg z ChL-C i WZJG).

Związek ekspozycji z odpowiedzią na leczenie u dzieci i młodzieży
Na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z WMIZS (pJIA i ERA) stwierdzono związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniami w osoczu, a odpowiedzią PedACR 50. Pozorne stężenie adalimumabu w osoczu dające 50% maksymalnego prawdopodobieństwa odpowiedzi PedACR 50 (EC50) wynosiło 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Związek ekspozycja-odpowiedź na leczenie między stężeniem adalimumabu a skutecznością u dzieci i młodzieży z ciężką postacią przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) stwierdzono dla odpowiedzi PASI 75 i PGA, odpowiednio „czysta" lub „prawie czysta". Odpowiedzi PASI 75 i PGA „czysta" lub „prawie czysta" zwiększały się wraz ze zwiększaniem się stężeń adalimumabu, w obydwu przypadkach przy podobnej pozornej wartości EC50 wynoszącej w przybliżeniu 4,5 µg/ml (95% CI odpowiednio 0,4-47,6 i 1,9-10,5).

Eliminacja

Populacyjne analizy farmakokinetyki uwzględniające dane od ponad 1300 pacjentów z RZS ujawniły tendencję do zwiększania się pozornego klirensu adalimumabu wraz ze zwiększeniem masy ciała. Po uwzględnieniu różnic w masie ciała, wydaje się, że płeć i wiek mają minimalny wpływ na klirens adalimumabu. Zaobserwowano, że stężenie wolnego adalimumabu w surowicy [niezwiązanego z przeciwciałami przeciw adalimumabowi (ang. *anti-adalimumab antibodies*, AAA)] było niższe u pacjentów z mierzalnym stężeniem AAA.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Nie badano stosowania produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym oraz badania genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność adalimumabu na rozwój zarodka i płodu oraz w okresie okołourodzeniowym badano na małpach makakach, którym podawano dawki 0, 30 i 100 mg/kg mc. (9-17 małp w grupie). Nie

stwierdzono szkodliwego działania adalimumabu na płody. Dla adalimumabu nie wykonano ani badań potencjalnego działania rakotwórczego ani standardowej oceny toksycznego działania na płodność i w okresie pourodzeniowym ze względu na brak odpowiednich modeli dla przeciwciała o ograniczonej reaktywności krzyżowej przeciw TNF u gryzoni oraz powstawanie neutralizujących przeciwciał u gryzoni.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Pojedyncza ampułko-strzykawka lub wstrzykiwacz produktu Humira mogą być przechowywane w temperaturze maksymalnie do 25°C przez okres do 14 dni. Strzykawkę lub wstrzykiwacz należy chronić przed światłem i wyrzucić, jeśli nie została zużyta w ciągu 14 dni.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do jednorazowego użytku (szkło typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Opakowanie zawiera:
- 1 ampułko-strzykawkę (0,8 ml jałowego roztworu) i 1 gazik nasączony alkoholem, w blistrze.

Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (zawierającym ampułko-strzykawkę) do jednorazowego użytku, do stosowania przez pacjenta. Strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza jest szklana (szkło typu I) z końcówką tłoka z gumy bromobutylowej i igłą z osłonką (elastomer termoplastyczny).

Opakowanie zawiera:
- 1 wstrzykiwacz (0,8 ml jałowego roztworu) i 2 gaziki nasączone alkoholem, w blistrze.
- 3 wstrzykiwacze (0,8 ml jałowego roztworu) i 4 gaziki nasączone alkoholem, w blistrze.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 września 2003
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 września 2008

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu

# ANEKS II

**A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
USA

i

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km. 59.2
Barceloneta
Puerto Rico 00617

i

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Singapur 637377

i

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd
23 Tuas South Avenue 6
Singapur 637022

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

## B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków,
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

„Karta Przypominająca dla Pacjenta" (dla dorosłych oraz dzieci i młodzieży) zawiera następujące istotne elementy:
- zakażenia, w tym gruźlica,
- rak,
- problemy z układem nerwowym,
- szczepienia.

# ANEKS III

## OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

# A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka 0,2 ml zawiera 20 mg adalimumabu.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
2 ampułko-strzykawki
2 gaziki nasączone alkoholem

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Do stosowania u dzieci i młodzieży

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Patrz ulotka dla pacjenta gdzie podano alternatywne warunki przechowywania.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/256/022

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Humira 20 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST NA SPODZIE TACKI**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie (logo firmy)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. INNE

Warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Do stosowania u dzieci i młodzieży

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA STRZYKAWCE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Humira 20 mg do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

20 mg/0,2 ml

## 6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka 0,4 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
1 gazik nasączony alkoholem

2 ampułko-strzykawki
2 gaziki nasączone alkoholem

4 ampułko-strzykawki
4 gaziki nasączone alkoholem

6 ampułko-strzykawek
6 gazików nasączonych alkoholem

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Patrz ulotka dla pacjenta gdzie podano alternatywne warunki przechowywania.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Humira 40 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST NA SPODZIE TACKI**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie (logo firmy)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. INNE

Warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

40 mg/0,4 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA STRZYKAWCE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Humira 40 mg do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

40 mg/0,4 ml

## 6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
adalimumab

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz 0,4 ml zawiera 40 mg adalimumabu.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 wstrzykiwacz
2 gaziki nasączone alkoholem

2 wstrzykiwacze
2 gaziki nasączone alkoholem

4 wstrzykiwacze
4 gaziki nasączone alkoholem

6 wstrzykiwaczy
6 gazików nasączonych alkoholem

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Patrz ulotka dla pacjenta gdzie podano alternatywne warunki przechowywania.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Humira 40 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST NA SPODZIE TACKI**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
adalimumab

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie (logo firmy)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. INNE

Warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

40 mg/0,4 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZ**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Humira 40 mg do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

40 mg/0,4 ml

## 6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna ampułko-strzykawka 0,8 ml zawiera 80 mg adalimumabu.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
1 gazik nasączony alkoholem

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Patrz ulotka dla pacjenta gdzie podano alternatywne warunki przechowywania.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/256/020

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Humira 80 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST NA SPODZIE TACKI**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
adalimumab

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie (logo firmy)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. INNE

Warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA STRZYKAWCE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Humira 80 mg do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

80 mg/0,8 ml

## 6. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
adalimumab

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden wstrzykiwacz 0,8 ml zawiera 80 mg adalimumabu.

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań. Dalsze informacje, patrz ulotka dla pacjenta.

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 wstrzykiwacz
2 gaziki nasączone alkoholem

3 wstrzykiwacze
4 gaziki nasączone alkoholem

## 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do wstrzykiwań podskórnych

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

## 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Patrz ulotka dla pacjenta gdzie podano alternatywne warunki przechowywania.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

## 12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Humira 80 mg

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**TEKST NA SPODZIE TACKI**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
adalimumab

## 2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AbbVie (logo firmy)

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. INNE

Warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Humira 80 mg do wstrzykiwań
adalimumab
sc.

## 2. SPOSÓB PODAWANIA

## 3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

## 4. NUMER SERII

Lot

## 5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

80 mg/0,8 ml

## 6. INNE

**TEKST NALEPEK PRZYPOMINAJĄCYCH O DACIE PRZYJĘCIA NASTĘPNEJ DAWKI (dołączony do opakowania)**

Humira

Wkleić nalepki do kalendarza, aby pamiętać o dacie przyjęcia następnej dawki leku.

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Humira 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce**
adalimumab

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku u dziecka ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaże pacjentowi „**Kartę Przypominającą dla Pacjenta**" zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. „**Kartę Przypominającą dla Pacjenta**" powinien mieć przy sobie opiekun dziecka lub dziecko.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonemu dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Humira
3. Jak stosować lek Humira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Humira
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Wstrzykiwanie leku Humira


## 1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje

Lek Humira zawiera substancję czynną adalimumab.

Lek Humira jest wskazany w leczeniu procesów zapalnych opisanych poniżej:
- wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
- zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych
- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży
- choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Substancja czynna leku Humira, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na podwyższonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, Humira zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów, która zwykle pojawia się w dzieciństwie.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat. Dziecko może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, dziecko otrzyma lek Humira w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Lekarz zdecyduje, czy lek Humira należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych jest chorobą zapalną stawów oraz miejsc przyczepu ścięgien do kości.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 6 lat. Dziecko może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, dziecko otrzyma lek Humira w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych.

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne. Uważa się, że łuszczyca wywołana jest przez zaburzenia układu odpornościowego organizmu, co prowadzi do zwiększonego tworzenia się komórek skóry.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu przewlekłej, ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapie były nieskuteczne lub są niewłaściwe.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Dziecko z chorobą Leśniowskiego-Crohna otrzyma najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, dziecko otrzyma lek Humira w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek Humira działa zmniejszając ten stan zapalny.

Dziecko otrzyma najpierw inne leki. Jeśli w odpowiedzi na te leki nie wystąpi poprawa, dziecko otrzyma lek Humira w celu zmniejszenia nasilenia objawów choroby zdiagnozowanych przez lekarza i odczuwanych przez pacjenta.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Humira

### Kiedy nie stosować leku Humira

- Jeśli dziecko ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli u dziecka występuje ciężkie zakażenie, w tym czynna gruźlica (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u dziecka występują objawy zakażenia, np. gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.

- Jeśli u dziecka występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Reakcje alergiczne

- Jeśli u dziecka wystąpią reakcje alergiczne, z takimi objawami jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Humira i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

Zakażenia

- Jeśli u dziecka występuje zakażenie, w tym długotrwałe zakażenie lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

- Podczas stosowania leku Humira może się zwiększyć podatność na zakażenia u dziecka. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli dziecko ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak
    - gruźlica
    - zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie
    - ciężkie zakażenie krwi (posocznica)

  W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u dziecka wystąpią takie objawy jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Humira.

- Należy poinformować lekarza, jeśli dziecko mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza).

- Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

- Dziecko i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Humira. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Gruźlica

- U pacjentów otrzymujących lek Humira obserwowano przypadki gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Humira lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „**Karty Przypominającej dla Pacjenta**”.
    - Konieczne jest poinformowanie lekarza o przebytej gruźlicy lub bliskich kontaktach dziecka z chorymi na gruźlicę w przeszłości. Jeśli dziecko ma czynną postać gruźlicy, nie należy przyjmować leku Humira.
    - Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli dziecko otrzymywało profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
    - Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

Zapalenie wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV.
    - Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami HBV, lek Humira może powodować ponowne uaktywnienie się wirusa.
    - W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki hamujące aktywność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego u dziecka należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Humira. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Humira.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Humira lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku Humira.
    - Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
    - Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Humira przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
    - Jeśli kobieta otrzymywała lek Humira w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Należy koniecznie poinformować lekarzy

dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Humira w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u dziecka występuje łagodna niewydolność serca, lekarz będzie kontrolował stan zdrowia pacjenta. Należy bezwzględnie powiedzieć lekarzowi o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (na przykład duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy dziecko powinno otrzymywać lek Humira.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. Jeśli u dziecka wystąpi nieustępująca gorączka, pojawią się siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nowotwory

- U dzieci i dorosłych przyjmujących lek Humira lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów.
    - U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu, ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego.
    - U dzieci przyjmujących lek Humira, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących lek Humira stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.
    - Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem Humira.
    - U pacjentów przyjmujących lek Humira obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.
    - Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.
- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Humira może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy, jak uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

**Humira a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy stosować leku Humira z lekami zawierającymi substancje czynne wymienione poniżej, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń:
- anakinra
- abatacept

Lek Humira można przyjmować łącznie z
- metotreksatem
- niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań)
- steroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

**Ciąża i karmienie piersią**

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Humira.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Humira należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek Humira w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku Humira.
- Lek Humira może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Humira w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Humira w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

**Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Humira może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Humira wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

**Lek Humira zawiera polisorbat**

Ten lek zawiera 0,2 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 20 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

## 3. Jak stosować lek Humira

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Humira w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Humira, jeśli inna dawka leku będzie wymagana.

| **Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | 40 mg co drugi tydzień | Nie dotyczy |
| Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 10 kg i mniej niż 30 kg | 20 mg co drugi tydzień | Nie dotyczy |

| **Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u dzieci i młodzieży** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | 40 mg co drugi tydzień | Nie dotyczy |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg | 20 mg co drugi tydzień | Nie dotyczy |

| **Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | Pierwsza dawka 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg.<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Nie dotyczy |
| Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg | Pierwsza dawka 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 20 mg<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. | Nie dotyczy |

| **Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała 40 kg i powyżej | Pierwsza dawka 80 mg, a następnie po dwóch tygodniach 40 mg.<br><br>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg, a następnie po dwóch tygodniach dawkę 80 mg.<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |

| | | |
|---|---|---|
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg | Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 20 mg dwa tygodnie później.<br><br>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 80 mg, a następnie po dwóch tygodniach dawkę 40 mg.<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. | Lekarz może zwiększyć częstość podawania dawki do 20 mg co tydzień. |

| **Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg | 20 mg co drugi tydzień | Lekarz może przepisać dawkę początkową 40 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 20 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Humira w połączeniu z metotreksatem. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | 40 mg co drugi tydzień | Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Humira w połączeniu z metotreksatem. |

**Sposób i droga podawania**

Lek Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

**Szczegółowe instrukcje jak wstrzykiwać lek Humira podano w punkcie 7. „Wstrzykiwanie leku Humira”.**

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Humira**

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Humira częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

**Pominięcie przyjęcia leku Humira**

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Humira, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

**Przerwanie przyjmowania leku Humira**

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Humira należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Humira mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Humira.

**W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza**

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp

**W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza**

- objawy zakażenia, takie jak gorączka, nudności, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- wrażenie mrowienia
- wrażenie drętwienia
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi, takie jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Humira.

**Bardzo często** (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc)
- bóle głowy
- bóle brzucha
- nudności i wymioty
- wysypka
- ból mięśniowo-szkieletowy

**Często** (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa)
- zakażenia jelitowe (w tym zakażenie żołądka i jelit)
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec)
- zakażenia ucha
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa)
- zakażenia dróg rodnych

- zakażenie dróg moczowych
- zakażenia grzybicze
- zakażenia stawów
- nowotwory łagodne
- rak skóry
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa)
- odwodnienie
- wahania nastroju (w tym depresja)
- niepokój
- trudności z zasypianiem
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie
- migrena
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy
- zaburzenia widzenia
- stan zapalny oka
- zapalenie powiek i obrzęk oka
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi)
- wrażenie szybkiego bicia serca
- wysokie ciśnienie tętnicze
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca
- krwiak (gromadzenie się krwi poza naczyniami krwionośnymi)
- kaszel
- astma
- duszność
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga)
- choroba refluksowa przełyku
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
- świąd
- swędząca wysypka
- siniaczenie
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk)
- łamliwość paznokci
- zwiększona potliwość
- wypadanie włosów
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy
- skurcze mięśni
- krew w moczu
- dolegliwości ze strony nerek
- bóle w klatce piersiowej
- obrzęki
- gorączka
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia
- zaburzenie gojenia ran

**Niezbyt często** (może wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób)

- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie)
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych)
- zakażenia oka
- zakażenia bakteryjne
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego)
- rak

- nowotwór złośliwy układu limfatycznego
- czerniak
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- drżenie
- neuropatia (choroba nerwów obwodowych)
- udar
- utrata słuchu, szumy w uszach
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek
- zawał serca
- „kieszonka" w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i zakrzep krwi w żyle, niedrożność naczynia krwionośnego
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc)
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca)
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej)
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców
- trudności w połykaniu
- obrzęk twarzy
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym
- stłuszczenie wątroby
- nocne poty
- blizna
- nieprawidłowy rozpad mięśni
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów)
- zaburzenia snu (częste budzenie się)
- impotencja
- stany zapalne

**Rzadko** (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego)
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem
- stwardnienie rozsiane
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia)
- zatrzymanie akcji serca
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc)
- perforacja jelita (przedziurawienie jelita)
- zapalenie wątroby
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta)
- zapalenie naczyń skóry
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę)
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką)
- zespół toczniopodobny
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry)
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna)

**Częstość nieznana** (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych)

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon)
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry)
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- niewydolność wątroby
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórną, której towarzyszy osłabienie mięśni)
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów)

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania leku Humira nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

**Bardzo często** (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

**Często** (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi
- zmniejszona liczba płytek krwi
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi
- niskie stężenie wapnia we krwi
- niskie stężenie fosforanów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- obecność autoprzeciwciał we krwi
- niskie stężenie potasu we krwi

**Niezbyt często** (może wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny

**Rzadko** (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi

**Zgłaszanie działań niepożądanych**
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Humira

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym po EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczą ampułko-strzykawkę z lekiem Humira można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż przez 14 dni (ampułko-strzykawkę należy chronić przed światłem). Po wyjęciu z lodówki, przechowywaną w temperaturze pokojowej ampułko-strzykawkę **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 14 dni** lub **wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie na powrót umieszczona w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia ampułko-strzykawki z lodówki oraz datę, po której należy ją wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji, ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Humira

Substancją czynną leku jest adalimumab.
Inne składniki leku to mannitol, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek Humira w ampułko-strzykawce i co zawiera opakowanie

Lek Humira 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce do stosowania u dzieci i młodzieży jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 20 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,2 ml roztworu.

Ampułko-strzykawka z lekiem Humira jest szklaną strzykawką zawierającą roztwór adalimumabu.

Humira ampułko-strzykawka jest dostępna w opakowaniu zawierającym 2 ampułko-strzykawki z 2 gazikami nasączonymi alkoholem.

Lek Humira jest dostępny w fiolce, ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu.

### Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

**Wytwórca**

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**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

**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

**Ísland**
Vistor
Tel: +354 535 7000

**Italia**
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

**Latvija**
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

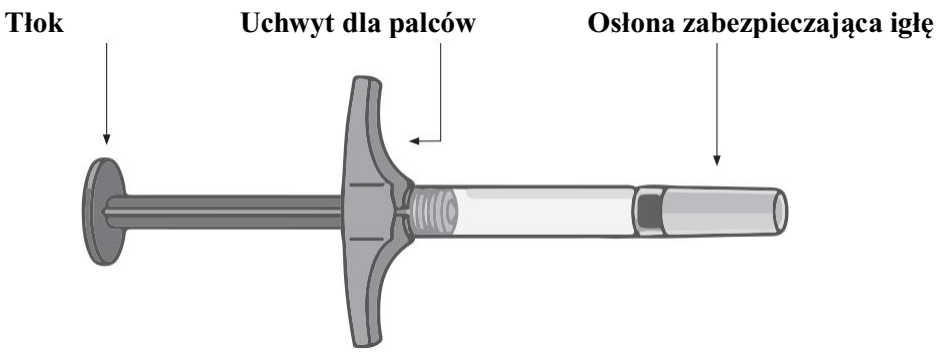
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

**By wysłuchać lub otrzymać kopię tej ulotki <w systemie Braille>, <wydrukowanej dużą czcionką> lub <jej wersji audio> należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.**

## 7. Wstrzykiwanie leku Humira

- Poniższe instrukcje wyjaśniają jak wstrzykiwać podskórnie sobie samemu lek Humira stosując ampułko-strzykawkę. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności.
- Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta nauczą pacjenta jak samemu sobie wykonać wstrzyknięcie.
- Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy jak je przygotować i wykonać.
- Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.
- Każdą ampułko-strzykawkę stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia.

**Ampułko-strzykawka leku Humira**




**Nie stosować ampułko-strzykawki i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli**

- roztwór jest mętny, o zmienionej barwie lub zawiera kłaczki, lub cząstki
- upłynął termin ważności (EXP)
- roztwór uległ zamarznięciu lub był narażony na bezpośrednie działanie światła słonecznego
- ampułko-strzykawka została upuszczona lub zgnieciona

**Osłonę zabezpieczającą igłę usunąć bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Lek Humira przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.**

**KROK 1**

Wyjąć lek Humira z lodówki.

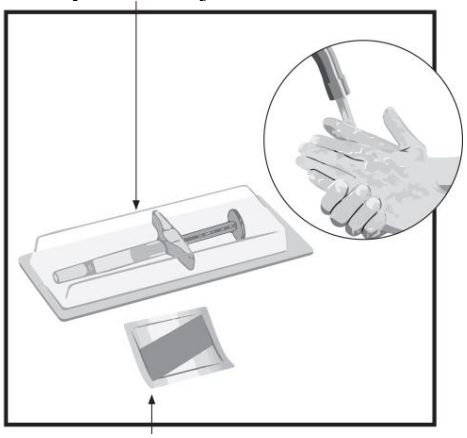
Przed wykonaniem wstrzyknięcia pozostawić lek Humira w temperaturze pokojowej przez **15 do 30 minut**.

- W czasie, gdy lek Humira ogrzewa się do temperatury pokojowej **nie** usuwać osłony zabezpieczającej igłę.
- **Nie** ogrzewać leku Humira w inny sposób**.** Na przykład, **nie** ogrzewać w kuchence mikrofalowej lub przez zanurzenie w gorącej wodzie.

**KROK 2**

Sprawdzić termin ważności (EXP). **Nie** stosować ampułko-strzykawki po upływie terminu ważności (EXP).

**Ampułko-strzykawka**



**Gazik**

Ułożyć na czystej, płaskiej powierzchni

- 1 ampułko-strzykawkę jednorazowego użytku
- 1 gazik nasączony alkoholem

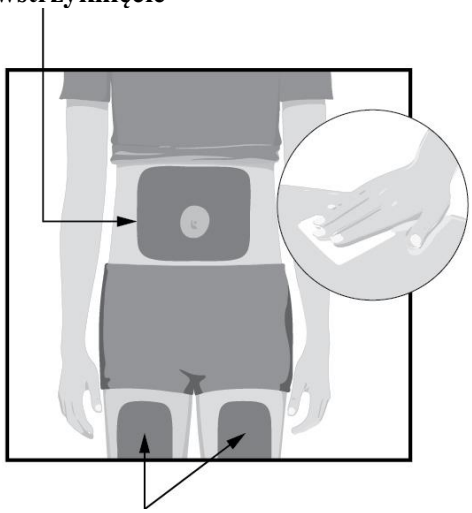
Umyć i osuszyć ręce.

**KROK 3**

Wybrać miejsce wstrzyknięcia:

- na przedniej powierzchni ud dziecka lub
- na brzuchu w odległości co najmniej 5 cm od pępka
- w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia u dziecka.

**Miejsca, w których można wykonywać wstrzyknięcie**

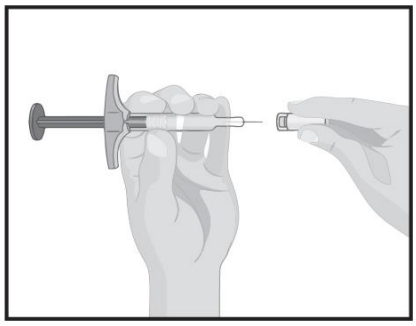


**Miejsca, w których można wykonywać wstrzyknięcie**

Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem.

- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia w miejscach gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie, zbliznowacenie, rozstępy lub łuszczycowe zmiany skórne.

**KROK 4**



Uchwycić ampułko-strzykawkę jedną ręką.

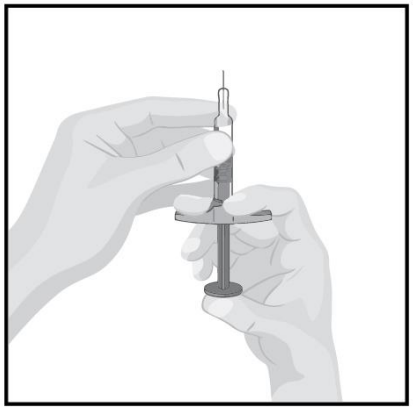
Sprawdzić roztwór w ampułko-strzykawce.

- Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny.
- **Nie** stosować ampułko-strzykawki, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki.
- **Nie** stosować ampułko-strzykawki, która została upuszczona lub zgnieciona.

Delikatnie ściągnąć prostym ruchem drugiej ręki osłonę zabezpieczającą igłę. Wyrzucić osłonę igły. Nie nakładać powtórnie osłony.

- **Nie** dotykać igły palcami ani nie dotykać nią innych powierzchni.

**KROK 5**



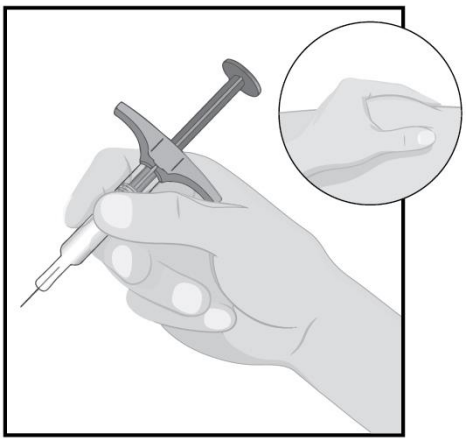
Trzymać ampułko-strzykawkę igłą do góry.

- Trzymać ampułko-strzykawkę jedną ręką na wysokości oczu tak, aby można było zobaczyć pęcherzyki powietrza w ampułko-strzykawce.

Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki, aby usunąć powietrze przez igłę.

- Prawidłowe jest pojawienie się kropelki roztworu na końcówce igły.

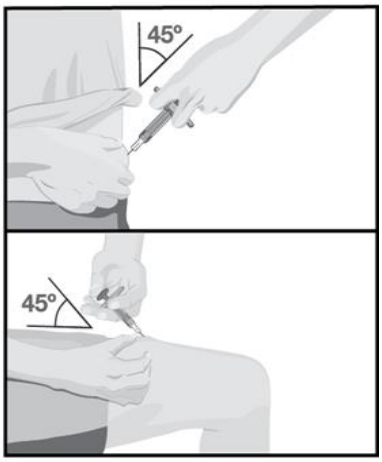
**KROK 6**



Uchwycić cylinder ampułko-strzykawki jedną ręką między kciukiem a palcem wskazującym, tak jak trzyma się ołówek.

W miejscu wstrzyknięcia, drugą ręką ująć skórę w fałd i mocno przytrzymać.

**KROK 7**

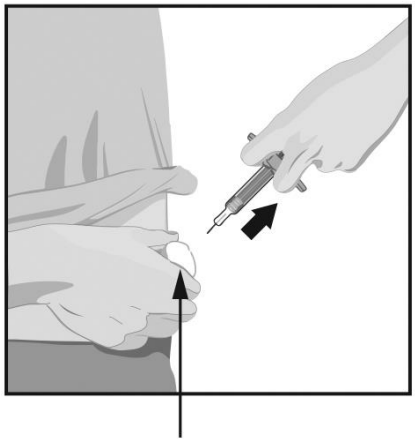



Jednym szybkim, krótkim ruchem wbić igłę pod skórę pod kątem około 45◦.

- Po wprowadzeniu igły pod skórę zwolnić ucisk fałdu skóry.

Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki do chwili wstrzyknięcia całego roztworu i opróżnienia ampułko-strzykawki.

**KROK 8**



**Bawełniany wacik**

Kiedy wstrzyknięcie jest zakończone, powoli wyjąć igłę ze skóry, trzymając ampułko-strzykawkę pod tym samym kątem.

Po zakończeniu wstrzyknięcia, umieścić wacik lub gazik na miejscu wstrzyknięcia.

- **Nie** trzeć.
- Niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia jest prawidłowe.

**KROK 9**

Wyrzucić wykorzystaną ampułko-strzykawkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty. **Nie wolno** powtórnie nakładać nasadki na igłę.

- **Nie poddawać** ampułko-strzykawki recyklingowi, ani nie wyrzucać do domowego pojemnika na odpadki.
- **Zawsze** przechowywać ampułko-strzykawkę i specjalny pojemnik na wykorzystane ampułko-strzykawki w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nasadkę, gazik nasączony alkoholem, wacik lub gazik, opakowanie blistrowe i kartonowe można wyrzucić do domowego pojemnika na odpadki.

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce**
adalimumab

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaże pacjentowi „**Kartę Przypominającą dla Pacjenta**" zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. „**Kartę Przypominającą dla Pacjenta**" pacjent powinien mieć przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Humira
3. Jak stosować lek Humira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Humira
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Wstrzykiwanie leku Humira


## 1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje

Lek Humira zawiera substancję czynną adalimumab.

Lek Humira jest wskazany w leczeniu:
- reumatoidalnego zapalenia stawów
- wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
- zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych
- zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- łuszczycowego zapalenia stawów
- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej)
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
- choroby Leśniowskiego-Crohna
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku Humira, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, Humira zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

**Reumatoidalne zapalenie stawów**

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Pacjent możne najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

Lek Humira można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Lek Humira może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę zapalną i pomóc zwiększyć ruchomość stawów.

Lekarz zdecyduje, czy lek Humira należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

**Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów**

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

Lekarz zdecyduje, czy lek Humira należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

**Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych**

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych jest chorobą zapalną stawów oraz miejsc przyczepu ścięgien do kości.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 6 lat. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu ciężkiego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Łuszczycowe zapalenie stawów**

Łuszczycowe zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów, zazwyczaj związaną z łuszczycą.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Lek Humira może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę i pomóc zwiększyć ruchomość stawów. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Łuszczyca zwyczajna (plackowata)**

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu
- przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- przewlekłej, ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapie były nieskuteczne lub są niewłaściwe.

**Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych**

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (niekiedy nazywane trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak w fałdach podpiersiowych, w pachach, na wewnętrznych powierzchniach ud, w pachwinach i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Humira może zmniejszyć liczbę guzków i ropni spowodowanych przez chorobę oraz ból, który często jest związany z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Choroba Leśniowskiego-Crohna**

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka**

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek Humira działa zmniejszając ten stan zapalny.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Humira

**Kiedy nie stosować leku Humira**

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli u pacjenta występuje czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, na przykład gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.

- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

<u>Reakcje alergiczne</u>

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne z takimi objawami, jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Humira i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

<u>Zakażenia</u>

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe lub miejscowe zakażenie (na przykład owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

- Podczas stosowania leku Humira może się zwiększyć podatność na zakażenia. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli pacjent ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak
    - gruźlica
    - zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie
    - ciężkie zakażenia krwi (posocznica)

W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Humira.

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie bardzo często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza).

- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku Humira. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Humira. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Gruźlica

- Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości. Leku Humira nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą.

    - U pacjentów otrzymujących lek Humira obserwowano przypadki gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Humira lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „**Karty Przypominającej dla Pacjenta**”.
    - Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
    - Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

Zapalenie wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV.
    - Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami HBV, lek Humira może powodować uaktywnienie się wirusa.
    - W niektórych, rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki hamujące aktywność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Humira. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Humira.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Humira lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku Humira.
    - Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
    - Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Humira przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
    - Jeśli kobieta otrzymywała lek Humira w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Humira w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta otrzymującego lek Humira występuje łagodna niewydolność serca, lekarz będzie kontrolował stan zdrowia pacjenta. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (np. duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Humira.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nowotwory

- U pacjentów przyjmujących lek Humira lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych.
    - U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu, ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego.
    - U pacjentów przyjmujących lek Humira, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących lek Humira stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.
    - Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem Humira.
    - U pacjentów przyjmujących lek Humira obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.

- Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.

- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Humira może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy, jak uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

**Dzieci i młodzież**

- Szczepienia. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku Humira u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

**Humira a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy stosować leku Humira z lekami zawierającymi substancje czynne wymienione poniżej, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń:
- anakinra
- abatacept.

Lek Humira można przyjmować łącznie z:
- metotreksatem
- niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań)
- steroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

**Ciąża i karmienie piersią**

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Humira.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Humira należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek Humira w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku Humira.
- Lek Humira może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Humira w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Humira w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

**Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Humira może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Humira wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

**Lek Humira zawiera polisorbat**

Ten lek zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 40 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

## 3. Jak stosować lek Humira

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Humira w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Humira, jeśli inna dawka leku będzie wymagana.

| **Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | 40 mg co drugi tydzień | W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Humira nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Humira.<br><br>Jeśli pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stosuje metotreksatu z lekiem Humira, lekarz może zalecić podawanie leku Humira 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |

| **Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | 40 mg co drugi tydzień | Nie dotyczy |
| Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 10 kg i mniej niż 30 kg | 20 mg co drugi tydzień | Nie dotyczy |

| **Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | 40 mg co drugi tydzień | Nie dotyczy |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg | 20 mg co drugi tydzień | Nie dotyczy |

| **Łuszczyca zwyczajna (plackowata)** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu tej samej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia od podania pierwszej dawki, 40 mg co drugi tydzień. | W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | Pierwsza dawka 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg.<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Nie dotyczy |
| Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg | Pierwsza dawka 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 20 mg.<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. | Nie dotyczy |

| **Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby). Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza. | Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym. |
| Młodzież w wieku od 12 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i powyżej | Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg co drugi tydzień. | Jeśli odpowiedź na leczenie lekiem Humira 40 mg co drugi tydzień jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.<br>Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym. |

| **Choroba Leśniowskiego-Crohna** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg lub powyżej | Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg.<br><br>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg | Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 20 mg dwa tygodnie później.<br><br>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg.<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. | Lekarz może zwiększyć częstość podawania dawki do 20 mg co tydzień. |

| **Wrzodziejące zapalenie jelita grubego** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |

| | | |
|---|---|---|
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg | Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 40 mg).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Humira, nawet po ukończeniu 18 lat. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej | Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień. | Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Humira, nawet po ukończeniu 18 lat. |

| **Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po tygodniu od podania pierwszej dawki dawka 40 mg co drugi tydzień. | Podczas stosowania leku Humira można nadal przyjmować kortykosteroidy lub inne leki, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Humira można również stosować jako jedyny lek. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg | 20 mg co drugi tydzień | Lekarz może przepisać dawkę początkową 40 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 20 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Humira w połączeniu z metotreksatem. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | 40 mg co drugi tydzień | Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Humira w połączeniu z metotreksatem. |

**Sposób i droga podawania**

Lek Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

**Szczegółowe instrukcje jak wstrzykiwać lek Humira podano w punkcie 7. „Wstrzykiwanie leku Humira”.**

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Humira**

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Humira częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i powiedzieć o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

**Pominięcie przyjęcia leku Humira**

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Humira, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

**Przerwanie przyjmowania leku Humira**

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Humira należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Humira mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Humira.

**W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza**

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp

**W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza**

- objawy zakażenia takie, jak gorączka, złe samopoczucie, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- wrażenie mrowienia
- wrażenie drętwienia
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi takie, jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Humira.

**Bardzo często** (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc)
- bóle głowy
- bóle brzucha
- nudności i wymioty
- wysypka
- ból mięśniowo-szkieletowy

**Często** (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa)
- zakażenia jelitowe (w tym zakażenie żołądka i jelit)
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec)
- zakażenia ucha
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa)
- zakażenia dróg rodnych
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenia grzybicze
- zakażenia stawów
- nowotwory łagodne
- rak skóry
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa)
- odwodnienie
- wahania nastroju (w tym depresja)
- niepokój
- trudności z zasypianiem
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie
- migrena
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy
- zaburzenia widzenia
- stan zapalny oka
- zapalenie powiek i obrzęk oka
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi)
- wrażenie szybkiego bicia serca
- wysokie ciśnienie tętnicze
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca
- krwiak (gromadzenie się krwi poza naczyniami krwionośnymi)
- kaszel
- astma
- duszność
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga)
- choroba refluksowa przełyku
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
- świąd
- swędząca wysypka
- siniaczenie
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk)
- łamliwość paznokci
- zwiększona potliwość
- wypadanie włosów
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy

- skurcze mięśni
- krew w moczu
- dolegliwości ze strony nerek
- bóle w klatce piersiowej
- obrzęki
- gorączka
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia
- zaburzenie gojenia ran

**Niezbyt często** (może wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób)

- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie)
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych)
- zakażenia oka
- zakażenia bakteryjne
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego)
- rak
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego
- czerniak
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- drżenie
- neuropatia (choroba nerwów obwodowych)
- udar
- utrata słuchu, szumy w uszach
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek
- zawał serca
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i zakrzep krwi w żyle, niedrożność naczynia krwionośnego
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc)
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca)
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej)
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców
- trudności w połykaniu
- obrzęk twarzy
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym
- stłuszczenie wątroby
- nocne poty
- blizna
- nieprawidłowy rozpad mięśni
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów)
- zaburzenia snu (częste budzenie się)
- impotencja
- stany zapalne

**Rzadko** (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego)
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem
- stwardnienie rozsiane
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia)
- zatrzymanie akcji serca
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc)
- perforacja jelita (przedziurawienie jelita)
- zapalenie wątroby
- reaktywacja żółtaczki typu B
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta)
- zapalenie naczyń skóry
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę)
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką)
- zespół toczniopodobny
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry)
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna)

**Częstość nieznana** (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych)

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon)
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry)
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- niewydolność wątroby
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórną, której towarzyszy osłabienie mięśni)
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów)

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania leku Humira nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

**Bardzo często** (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

**Często** (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi
- zmniejszona liczba płytek krwi
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi
- niskie stężenie wapnia we krwi

- niskie stężenie fosforanów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- obecność autoprzeciwciał we krwi
- niskie stężenie potasu we krwi

**Niezbyt często** (może wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny

**Rzadko** (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi

**Zgłaszanie działań niepożądanych**
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Humira

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym po EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczą ampułko-strzykawkę z lekiem Humira można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż przez 14 dni (ampułko-strzykawkę należy chronić przed światłem). Po wyjęciu z lodówki, przechowywaną w temperaturze pokojowej ampułko-strzykawkę **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 14 dni** lub **wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie na powrót umieszczona w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia ampułko-strzykawki z lodówki oraz datę, po której należy ją wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji, ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Co zawiera lek Humira**

Substancją czynną leku jest adalimumab.

Inne składniki leku to mannitol, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

**Jak wygląda lek Humira w ampułko-strzykawce i co zawiera opakowanie**

Lek Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,4 ml roztworu.

Ampułko-strzykawka z lekiem Humira jest szklaną strzykawką zawierającą roztwór adalimumabu.

Każde opakowanie zawiera 1, 2, 4 lub 6 ampułko-strzykawek do podawania leku przez pacjenta oraz odpowiednio 1, 2, 4 lub 6 gazików nasączonych alkoholem.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Humira jest dostępny w fiolce, ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu.

**Podmiot odpowiedzialny**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

**Wytwórca**

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

**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

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

**Latvija**
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

**Österreich**
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**
AbbVie 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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

**By wysłuchać lub otrzymać kopię tej ulotki <w systemie Braille>, <wydrukowanej dużą czcionką> lub <jej wersji audio> należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.**

## 7. Wstrzykiwanie leku Humira

- Poniższe instrukcje wyjaśniają jak wstrzykiwać podskórnie sobie samemu lek Humira stosując ampułko-strzykawkę. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności.

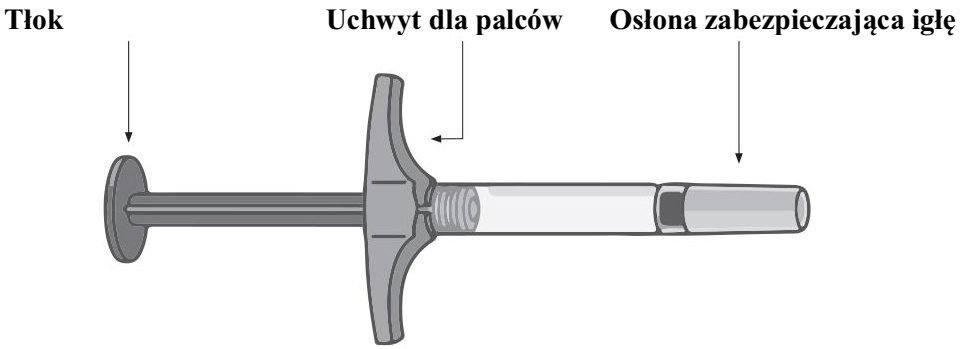
- Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta nauczą pacjenta, jak samemu sobie wykonać wstrzyknięcie.

- Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy, jak je przygotować i wykonać.

- Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.

- Każdą ampułko-strzykawkę stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia.

**Ampułko-strzykawka leku Humira**




**Nie stosować ampułko-strzykawki i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli**

- roztwór jest mętny, o zmienionej barwie lub zawiera kłaczki, lub cząstki
- upłynął termin ważności (EXP)
- roztwór uległ zamarznięciu lub był narażony na bezpośrednie działanie światła słonecznego
- ampułko-strzykawka została upuszczona lub zgnieciona

**Osłonę zabezpieczającą igłę usunąć bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Lek Humira przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.**

**KROK 1**

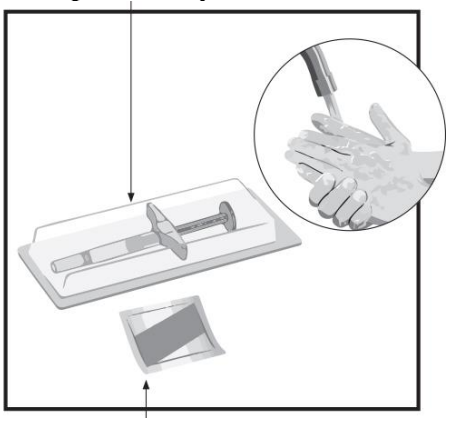
Wyjąć lek Humira z lodówki.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia pozostawić lek Humira w temperaturze pokojowej przez **15 do 30 minut**.

- W czasie, gdy lek Humira ogrzewa się do temperatury pokojowej **nie** usuwać osłony zabezpieczającej igłę.
- **Nie** ogrzewać leku Humira w inny sposób**.** Na przykład, **nie** ogrzewać w kuchence mikrofalowej lub przez zanurzenie w gorącej wodzie.

**KROK 2**

**Ampułko-strzykawka**




Sprawdzić termin ważności (EXP). **Nie** stosować ampułko-strzykawki po upływie terminu ważności (EXP).

Ułożyć na czystej, płaskiej powierzchni

- 1 ampułko-strzykawkę jednorazowego użytku
- 1 gazik nasączony alkoholem

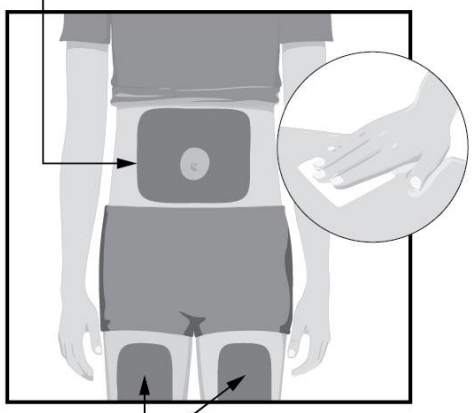
Umyć i osuszyć ręce.

**KROK 3**

Wybrać miejsce wstrzyknięcia:

- na przedniej powierzchni ud lub
- na brzuchu w odległości co najmniej 5 cm od pępka
- w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.

**Miejsca, w których można wykonywać wstrzyknięcie**



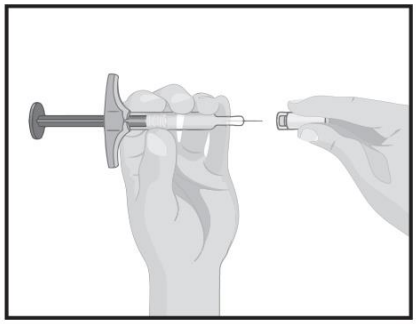
**Miejsca, w których można wykonywać wstrzyknięcie**

Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem.

- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia w miejscach gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie, zbliznowacenie, rozstępy lub łuszczycowe zmiany skórne.

**KROK 4**

Uchwycić ampułko-strzykawkę jedną ręką.



Sprawdzić roztwór w ampułko-strzykawce.

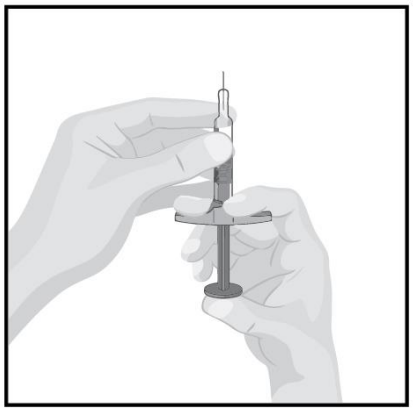
- Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny.
- **Nie** stosować ampułko-strzykawki, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki.
- **Nie** stosować ampułko-strzykawki, która została upuszczona lub zgnieciona.

Delikatnie ściągnąć prostym ruchem drugiej ręki osłonę zabezpieczającą igłę. Wyrzucić osłonę igły. Nie nakładać powtórnie osłony.

- **Nie** dotykać igły palcami ani nie dotykać nią innych powierzchni.

**KROK 5**

Trzymać ampułko-strzykawkę igłą do góry.

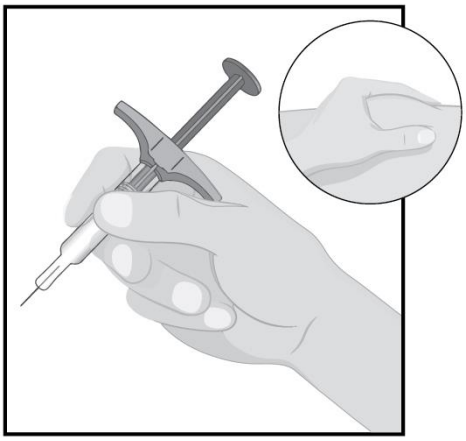


- Trzymać ampułko-strzykawkę jedną ręką na wysokości oczu tak, aby można było zobaczyć pęcherzyki powietrza w ampułko-strzykawce.

Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki, aby usunąć powietrze przez igłę.

- Prawidłowe jest pojawienie się kropelki roztworu na końcówce igły.

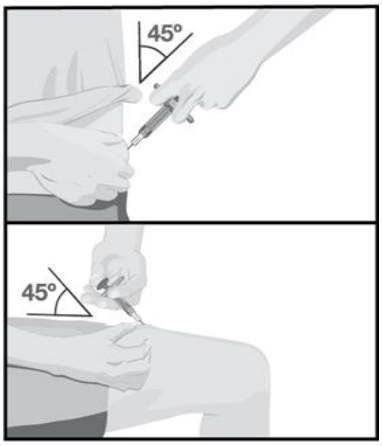
**KROK 6**



Uchwycić cylinder ampułko-strzykawki jedną ręką między kciukiem a palcem wskazującym, tak jak trzyma się ołówek.

W miejscu wstrzyknięcia, drugą ręką ująć skórę w fałd i mocno przytrzymać.

**KROK 7**

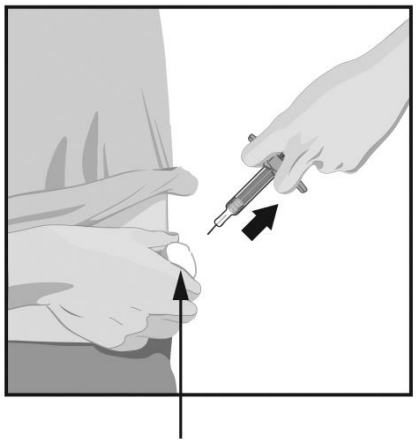



Jednym szybkim, krótkim ruchem wbić igłę pod skórę pod kątem około 45°.

- Po wprowadzeniu igły pod skórę zwolnić ucisk fałdu skóry.

Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki do chwili wstrzyknięcia całego roztworu i opróżnienia ampułko-strzykawki.

**KROK 8**



**Bawełniany wacik**

Kiedy wstrzyknięcie jest zakończone, powoli wyjąć igłę ze skóry, trzymając ampułko-strzykawkę pod tym samym kątem.

Po zakończeniu wstrzyknięcia, umieścić wacik lub gazik na miejscu wstrzyknięcia.

- **Nie** trzeć.
- Niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia jest prawidłowe.

**KROK 9**

Wyrzucić wykorzystaną ampułko-strzykawkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty. **Nie wolno** powtórnie nakładać nasadki na igłę.

- **Nie poddawać** ampułko-strzykawki recyklingowi, ani nie wyrzucać do domowego pojemnika na odpadki.
- **Zawsze** przechowywać ampułko-strzykawkę i specjalny pojemnik na wykorzystane ampułko-strzykawki w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nasadkę, gazik nasączony alkoholem, wacik lub gazik, opakowanie blistrowe i kartonowe można wyrzucić do domowego pojemnika na odpadki.

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu**
adalimumab

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaże pacjentowi „**Kartę Przypominającą dla Pacjenta**" zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. „**Kartę Przypominającą dla Pacjenta**" pacjent powinien mieć przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Humira
3. Jak stosować lek Humira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Humira
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Wstrzykiwanie leku Humira


## 1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje

Lek Humira zawiera substancję czynną adalimumab.

Lek Humira jest wskazany w leczeniu procesów zapalnych opisanych poniżej:
- reumatoidalnego zapalenia stawów
- wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
- zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych
- zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
- łuszczycowego zapalenia stawów
- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej)
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
- choroby Leśniowskiego-Crohna
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku Humira, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, Humira zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

**Reumatoidalne zapalenie stawów**

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

Lek Humira można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Lek Humira może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę zapalną i pomóc zwiększyć ruchomość stawów.

Lekarz zdecyduje, czy lek Humira należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

**Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów**

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku od 2 lat. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

Lekarz zdecyduje, czy lek Humira należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

**Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych**

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych jest chorobą zapalną stawów oraz miejsc przyczepu ścięgien do kości.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku od 6 lat. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa to choroby zapalne kręgosłupa.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu ciężkiego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Łuszczycowe zapalenie stawów**

Łuszczycowe zapalenie stawów jest zapalną chorobą stawów, zazwyczaj związaną z łuszczycą.

Humira jest stosowana w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych. Lek Humira może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę i pomóc zwiększyć ruchomość

stawów. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Łuszczyca zwyczajna (plackowata)**

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne.

Humira jest stosowana w leczeniu
- przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- przewlekłej, ciężkiej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, u których leczenie miejscowe i fototerapie były nieskuteczne lub są niewłaściwe.

**Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych**

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (nazywane również trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak fałdy podpiersiowe, pod pachami, na wewnętrznych powierzchniach ud, w fałdach pachwinowych i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Humira może zmniejszyć liczbę guzków i ropni spowodowanych przez chorobę oraz ból, który często jest związany z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Choroba Leśniowskiego-Crohna**

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

Humira jest stosowana w leczeniu
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka**

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu:
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek Humira działa zmniejszając ten stan zapalny. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Humira

**Kiedy nie stosować leku Humira**

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli u pacjenta występuje czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, na przykład gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.

- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

<u>Reakcje alergiczne</u>

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne, z takimi objawami jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Humira i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

<u>Zakażenia</u>

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe zakażenie lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

- Podczas stosowania leku Humira może się zwiększyć podatność na zakażenia. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli pacjent ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak
    - gruźlica

- zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie
- ciężkie zakażenie krwi (posocznica)

W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Humira.

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza).

- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku Humira. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Humira. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

Gruźlica

- Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości. Leku Humira nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą.

    - U pacjentów otrzymujących lek Humira obserwowano przypadki gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Humira lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „**Karty Przypominającej dla Pacjenta**”.
    - Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
    - Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

Zapalenie wątroby typu B

- Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV.
    - Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami HBV, lek Humira może powodować ponowne uaktywnienie się wirusa.
    - W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki hamujące aktywność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Humira. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Humira.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Humira lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku Humira.

    - Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
    - Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Humira przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
    - Jeśli kobieta otrzymywała lek Humira w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Humira w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta występuje łagodna niewydolność serca, lekarz będzie kontrolował stan zdrowia pacjenta. Należy bezwzględnie powiedzieć lekarzowi o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (na przykład duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Humira.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, pojawią się siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nowotwory

- U pacjentów przyjmujących lek Humira lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych.

    - U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu, ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego.
    - U pacjentów przyjmujących lek Humira, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach

u pacjentów przyjmujących lek Humira stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem Humira.
- U pacjentów przyjmujących lek Humira obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.
- Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.

- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Humira może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy, jak uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

**Dzieci i młodzież**

- Szczepienia. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku Humira u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

**Humira a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy stosować leku Humira z lekami zawierającymi substancje czynne wymienione poniżej, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń:
- anakinra
- abatacept

Lek Humira można przyjmować łącznie z
- metotreksatem
- niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań)
- steroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

**Ciąża i karmienie piersią**

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Humira. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Humira należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek Humira w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku Humira.

- Lek Humira może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Humira w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Humira w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności".

**Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Humira może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Humira wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

**Lek Humira zawiera polisorbat**

Ten lek zawiera 0,4 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 40 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

## 3. Jak stosować lek Humira

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Humira w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Humira, jeśli inna dawka leku będzie wymagana.

| **Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | 40 mg co drugi tydzień | W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Humira nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Humira.<br><br>Jeśli pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stosuje metotreksatu z lekiem Humira, lekarz może zalecić podawanie leku Humira 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |

| **Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | 40 mg co drugi tydzień | Nie dotyczy |
| Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 10 kg i mniej niż 30 kg | 20 mg co drugi tydzień | Nie dotyczy |

| **Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | 40 mg co drugi tydzień | Nie dotyczy |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg | 20 mg co drugi tydzień | Nie dotyczy |

| **Łuszczyca zwyczajna (plackowata)** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu tej samej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia od podania pierwszej dawki, 40 mg co drugi tydzień. | W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | Pierwsza dawka 40 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg.<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Nie dotyczy |
| Dzieci i młodzież w wieku od 4 do 17 lat o masie ciała 15 kg i mniej niż 30 kg | Pierwsza dawka 20 mg, a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 20 mg.<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. | Nie dotyczy |

| **Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby). Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza. | Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym. |

| | | |
|---|---|---|
| Młodzież w wieku od 12 do 17 lat, o masie ciała 30 kg i powyżej | Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg co drugi tydzień. | Jeśli odpowiedź na leczenie lekiem Humira 40 mg co drugi tydzień jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.<br>Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym. |

| **Choroba Leśniowskiego-Crohna** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg lub powyżej | Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg.<br><br>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg | Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 20 mg dwa tygodnie później.<br><br>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg.<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. | Lekarz może zwiększyć częstość podawania dawki do 20 mg co tydzień. |

| **Wrzodziejące zapalenie jelita grubego** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub | Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co |

| | | |
|---|---|---|
| | dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg | Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 40 mg).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Humira, nawet po ukończeniu 18 lat. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej | Pierwsza dawka 160 mg (cztery wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby lub dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień. | Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Humira, nawet po ukończeniu 18 lat. |

| **Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 80 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 40 mg w ciągu jednej doby), a po tygodniu od podania pierwszej dawki dawka 40 mg co drugi tydzień. | Podczas stosowania leku Humira można nadal przyjmować kortykosteroidy lub inne leki, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Humira można również stosować jako jedyny lek. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg | 20 mg co drugi tydzień | Lekarz może przepisać dawkę początkową 40 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 20 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Humira w połączeniu z metotreksatem. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | 40 mg co drugi tydzień | Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie |

| | | |
|---|---|---|
| | | leku Humira w połączeniu z metotreksatem. |

**Sposób i droga podawania**

Lek Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

**Szczegółowe instrukcje jak wstrzykiwać lek Humira podano w punkcie 7. „Wstrzykiwanie leku Humira".**

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Humira**

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Humira częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

**Pominięcie przyjęcia leku Humira**

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Humira, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

**Przerwanie przyjmowania leku Humira**

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Humira należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Humira mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Humira.

**W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza**

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp

**W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza**

- objawy zakażenia, takie jak gorączka, nudności, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- wrażenie mrowienia
- wrażenie drętwienia
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych

- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi, takie jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Humira.

**Bardzo często** (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc)
- bóle głowy
- bóle brzucha
- nudności i wymioty
- wysypka
- ból mięśniowo-szkieletowy

**Często** (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa)
- zakażenia jelitowe (w tym zakażenie żołądka i jelit)
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec)
- zakażenia ucha
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa)
- zakażenia dróg rodnych
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenia grzybicze
- zakażenia stawów
- nowotwory łagodne
- rak skóry
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa)
- odwodnienie
- wahania nastroju (w tym depresja)
- niepokój
- trudności z zasypianiem
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie
- migrena
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy
- zaburzenia widzenia
- stan zapalny oka
- zapalenie powiek i obrzęk oka
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi)
- wrażenie szybkiego bicia serca
- wysokie ciśnienie tętnicze
- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca
- krwiak (gromadzenie się krwi poza naczyniami krwionośnymi)
- kaszel
- astma
- duszność
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga)
- choroba refluksowa przełyku
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
- świąd

- swędząca wysypka
- siniaczenie
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk)
- łamliwość paznokci
- zwiększona potliwość
- wypadanie włosów
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy
- skurcze mięśni
- krew w moczu
- dolegliwości ze strony nerek
- bóle w klatce piersiowej
- obrzęki
- gorączka
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia
- zaburzenie gojenia ran

**Niezbyt często** (może wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób)

- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie)
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych)
- zakażenia oka
- zakażenia bakteryjne
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego)
- rak
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego
- czerniak
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- drżenie
- neuropatia (choroba nerwów obwodowych)
- udar
- utrata słuchu, szumy w uszach
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek
- zawał serca
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i zakrzep krwi w żyle, niedrożność naczynia krwionośnego
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc)
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca)
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej)
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców
- trudności w połykaniu
- obrzęk twarzy
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym
- stłuszczenie wątroby
- nocne poty
- blizna
- nieprawidłowy rozpad mięśni
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów)
- zaburzenia snu (częste budzenie się)
- impotencja

- stany zapalne

**Rzadko** (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego)
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem
- stwardnienie rozsiane
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia)
- zatrzymanie akcji serca
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc)
- perforacja jelita (przedziurawienie jelita)
- zapalenie wątroby
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta)
- zapalenie naczyń skóry
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę)
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką)
- zespół toczniopodobny
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry)
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna)

**Częstość nieznana** (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych)

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon)
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry)
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- niewydolność wątroby
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórną, której towarzyszy osłabienie mięśni)
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów)

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania leku Humira nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

**Bardzo często** (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

**Często** (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi
- zmniejszona liczba płytek krwi
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi

- niskie stężenie wapnia we krwi
- niskie stężenie fosforanów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- obecność autoprzeciwciał we krwi
- niskie stężenie potasu we krwi

**Niezbyt często** (może wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny

**Rzadko** (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi

**Zgłaszanie działań niepożądanych**
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Humira

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym po EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczy wstrzykiwacz z lekiem Humira można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż przez 14 dni (wstrzykiwacz należy chronić przed światłem). Po wyjęciu z lodówki, przechowywany w temperaturze pokojowej wstrzykiwacz **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 14 dni** lub **wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie ponownie umieszczony w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwacza z lodówki oraz datę, po której należy go wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji, ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Co zawiera lek Humira**

Substancją czynną leku jest adalimumab.
Inne składniki leku to mannitol, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

**Jak wygląda lek Humira we wstrzykiwaczu i co zawiera opakowanie**

Lek Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 40 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,4 ml roztworu.

Wstrzykiwacz do jednorazowego użycia jest szarego i śliwkowego koloru i zawiera szklaną strzykawkę z lekiem Humira. Posiada dwie nasadki – szarą oznaczoną „1" i śliwkową oznaczoną „2". Po obu stronach wstrzykiwacza znajduje się okienko przez które można zobaczyć roztwór leku Humira wewnątrz strzykawki.

Lek Humira we wstrzykiwaczu jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 4 lub 6 wstrzykiwaczy. W opakowaniu z 1 wstrzykiwaczem znajdują się 2 gaziki (1 zapasowy) nasączone alkoholem. W opakowaniach z 2, 4 i 6 wstrzykiwaczami, do każdego wstrzykiwacza dołączony jest 1 gazik nasączony alkoholem. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Humira jest dostępny w fiolce, ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu.

**Podmiot odpowiedzialny**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

**Wytwórca**

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

**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

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

**Latvija**
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

**By wysłuchać lub otrzymać kopię tej ulotki < w systemie Braille>, <wydrukowanej dużą czcionką> lub <jej wersji audio> należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.**

## 7. Wstrzykiwanie leku Humira

- Poniższe instrukcje wyjaśniają jak wstrzykiwać podskórnie sobie samemu lek Humira stosując wstrzykiwacz. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności.

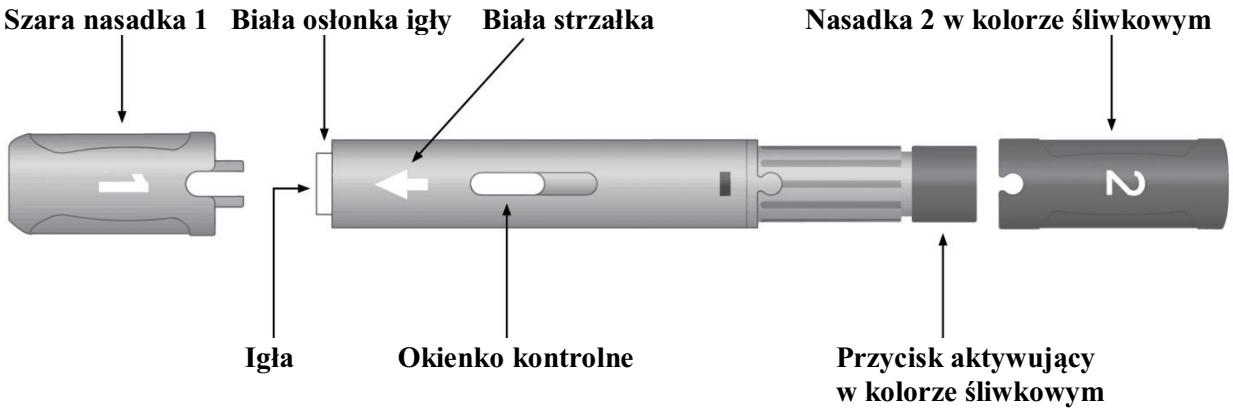
- Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta nauczą pacjenta jak samemu sobie wykonać wstrzyknięcie.

- Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy jak je przygotować i wykonać.

- Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.

- Każdy wstrzykiwacz stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia.

**Wstrzykiwacz zawierający lek Humira**




**Nie stosować wstrzykiwacza i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli**

- roztwór jest mętny, o zmienionej barwie lub zawiera kłaczki, lub cząstki
- upłynął termin ważności (EXP)
- roztwór uległ zamarznięciu lub był narażony na bezpośrednie działanie światła słonecznego
- wstrzykiwacz został upuszczony lub zgnieciony

**Nasadki usunąć bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Lek Humira przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.**

**KROK 1**

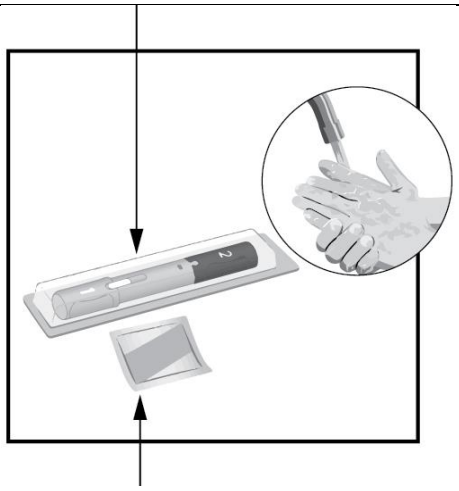
Wyjąć lek Humira z lodówki.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia pozostawić lek Humira w temperaturze pokojowej przez **15 do 30 minut**.

- W czasie, gdy lek Humira ogrzewa się do temperatury pokojowej **nie** usuwać nasadki szarej lub nasadki w kolorze śliwkowym.
- **Nie** ogrzewać leku Humira w inny sposób**.** Na przykład, **nie** ogrzewać w kuchence mikrofalowej lub przez zanurzenie w gorącej wodzie.

**KROK 2**

| | |
|---|---|
| **Wstrzykiwacz** | Sprawdzić termin ważności (EXP). **Nie** stosować wstrzykiwacza po upływie terminu ważności (EXP).<br><br>Ułożyć na czystej, płaskiej powierzchni<br><br>• 1 wstrzykiwacz<br>• 1 gazik nasączony alkoholem |

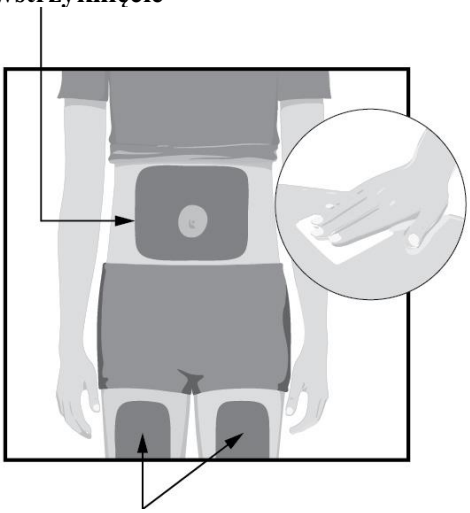


**Gazik**

Umyć i osuszyć ręce.

**KROK 3**

**Miejsca, w których można wykonywać wstrzyknięcie**



**Miejsca, w których można wykonywać wstrzyknięcie**

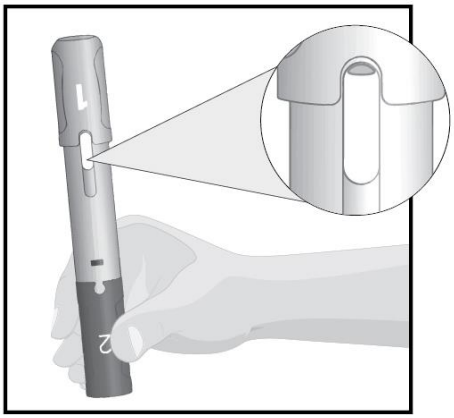
Wybrać miejsce wstrzyknięcia:

- na przedniej powierzchni ud lub
- na brzuchu w odległości co najmniej 5 cm od pępka
- w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.

Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem.

- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia w miejscach gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie, zbliznowacenie, rozstępy lub łuszczycowe zmiany skórne.

**KROK 4**



Uchwycić wstrzykiwacz szarą nasadką 1 do góry.

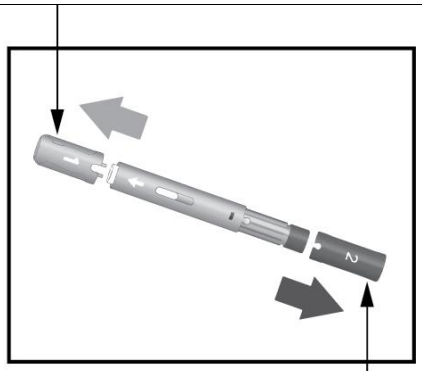
Sprawdzić okienko kontrolne.

- Obecność 1 lub więcej bąbelków w okienku jest prawidłowa.
- Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny.
- **Nie** stosować wstrzykiwacza, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki.
- **Nie** stosować wstrzykiwacza, który został upuszczony lub zgnieciony.

**KROK 5**

**Nasadka 1**

Ściągnąć prostym ruchem szarą nasadkę 1. Wyrzucić nasadkę. Nie nakładać powtórnie nasadki.




**Nasadka 2**

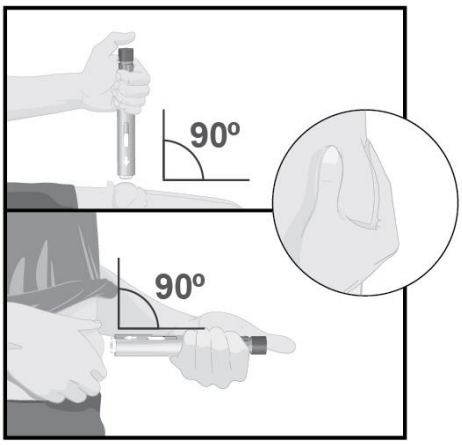
- Sprawdzić, czy wraz z nasadką została usunięta mała czarna osłonka igły strzykawki.
- Jeśli z igły wycieknie kilka kropelek płynu, jest to prawidłowe.

Ściągnąć prostym ruchem nasadkę w kolorze śliwkowym 2. Wyrzucić nasadkę. Nie nakładać powtórnie nasadki.

Wstrzykiwacz jest teraz gotowy do użycia.

Ustawić wstrzykiwacz tak, aby biała strzałka była skierowana do miejsca wstrzyknięcia.

**KROK 6**




W miejscu wstrzyknięcia, drugą ręką ująć skórę w fałd i mocno przytrzymać aż do zakończenia wstrzykiwania.

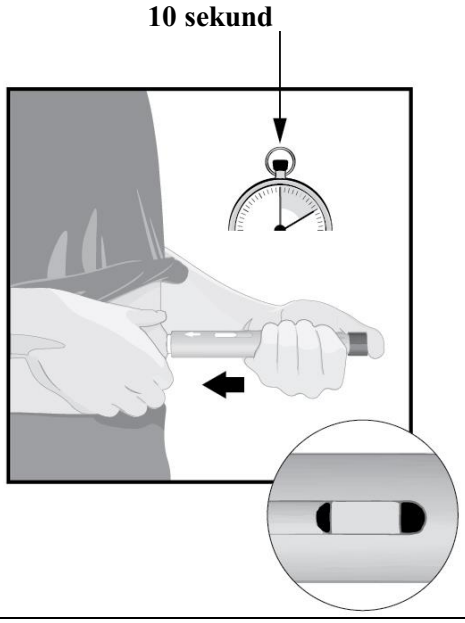
Skierować białą strzałkę do miejsca wstrzyknięcia (udo lub brzuch).

Ustawić białą osłonkę wstrzykiwacza **pod kątem prostym (90°)** do miejsca wstrzyknięcia.

Trzymać wstrzykiwacz tak, aby widoczne było okienko kontrolne.

**Nie** naciskać przycisku aktywującego wstrzyknięcie w kolorze śliwkowym, dopóki nie będzie się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.

**KROK 7**



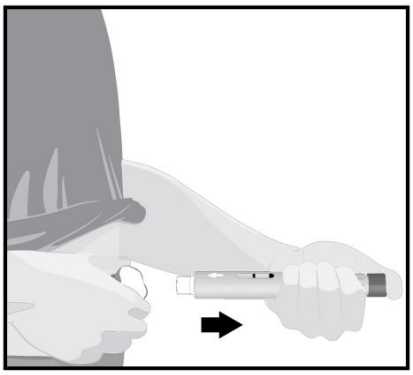

**Mocno docisnąć wstrzykiwacz** do miejsca wstrzyknięcia przed rozpoczęciem wstrzykiwania.
Dociskać cały czas, aby nie dopuścić do oderwania wstrzykiwacza od skóry podczas wstrzyknięcia.

**Nacisnąć** przycisk aktywujący w kolorze śliwkowym i powoli odliczać przez **10** sekund**.**

- Głośny **„trzask”** będzie sygnałem rozpoczęcia wstrzyknięcia.
- **Mocno dociskać** wstrzykiwacz w miejscu wstrzyknięcia aż do zakończenia wstrzykiwania.

Wstrzyknięcie jest zakończone, kiedy żółty wskaźnik przestaje się przesuwać.

**KROK 8**



Kiedy wstrzyknięcie jest zakończone, powoli wysunąć wstrzykiwacz ze skóry. Biała osłonka igły przykryje jej zakończenie.

- Niewielka ilość płynu w miejscu wstrzyknięcia jest prawidłowa.

Jeśli w miejscu wstrzyknięcia pojawi się więcej niż kilka kropli płynu, należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Po zakończeniu wstrzyknięcia, umieścić wacik lub gazik na miejscu wstrzyknięcia.

- **Nie** trzeć.
- Niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia jest prawidłowe.

**KROK 9**

Wyrzucić wykorzystany wstrzykiwacz do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

- **Nie poddawać** wstrzykiwacza recyklingowi, ani nie wyrzucać do domowego pojemnika na odpadki.
- **Zawsze** przechowywać wstrzykiwacz i specjalny pojemnik na wykorzystane wstrzykiwacze w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nasadki, gazik nasączony alkoholem, wacik lub gazik, opakowanie blistrowe i kartonowe można wyrzucić do domowego pojemnika na odpadki.

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce**
adalimumab

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaże pacjentowi „**Kartę Przypominającą dla Pacjenta**" zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. „**Kartę Przypominającą dla Pacjenta**" pacjent powinien mieć przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Humira
3. Jak stosować lek Humira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Humira
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Wstrzykiwanie leku Humira


## 1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje

Lek Humira zawiera substancję czynną adalimumab.

Lek Humira jest wskazany w leczeniu:
- reumatoidalnego zapalenia stawów
- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej)
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
- choroby Leśniowskiego-Crohna
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku Humira, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, Humira zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

**Reumatoidalne zapalenie stawów**

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

Lek Humira można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Lek Humira może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę zapalną i pomóc zwiększyć ruchomość stawów.

Lekarz zdecyduje, czy lek Humira należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

**Łuszczyca zwyczajna (plackowata)**

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne.

Humira jest stosowana w leczeniu przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

**Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych**

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (nazywane również trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak fałdy podpiersiowe, pod pachami, na wewnętrznych powierzchniach ud, w fałdach pachwinowych i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Humira może zmniejszyć liczbę guzków i ropni spowodowanych przez chorobę oraz ból, który często jest związany z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Choroba Leśniowskiego-Crohna**

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

Humira jest stosowana w leczeniu
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz

- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka**

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek Humira działa zmniejszając ten stan zapalny. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Humira

**Kiedy nie stosować leku Humira**

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli u pacjenta występuje czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, na przykład gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.

- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

<u>Reakcje alergiczne</u>

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne, z takimi objawami jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Humira i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

<u>Zakażenia</u>

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe zakażenie lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

- Podczas stosowania leku Humira może się zwiększyć podatność na zakażenia. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli pacjent ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak
  - gruźlica
  - zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie
  - ciężkie zakażenie krwi (posocznica)

  W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Humira.

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza).

- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku Humira. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Humira. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

<u>Gruźlica</u>

- Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości. Leku Humira nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą.

  - U pacjentów otrzymujących lek Humira obserwowano przypadki gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Humira lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena medyczna dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „**Karty Przypominającej dla Pacjenta**”.
  - Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
  - Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

<u>Zapalenie wątroby typu B</u>

- Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV.
  - Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami HBV, lek Humira może powodować ponowne uaktywnienie się wirusa.
  - W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki hamujące aktywność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Humira. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Humira.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Humira lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku Humira.
    - Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
    - Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Humira przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
    - Jeśli kobieta otrzymywała lek Humira w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Humira w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta występuje łagodna niewydolność serca, lekarz będzie kontrolował stan zdrowia pacjenta. Należy bezwzględnie powiedzieć lekarzowi o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (na przykład duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Humira.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, pojawią się siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nowotwory

- U pacjentów przyjmujących lek Humira lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych.
    - U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu, ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego.
    - U pacjentów przyjmujących lek Humira, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących lek Humira stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem Humira.
- U pacjentów przyjmujących lek Humira obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.
- Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.

- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Humira może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy, jak uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

**Dzieci i młodzież**

- Szczepienia. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku Humira u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

**Humira a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy stosować leku Humira z lekami zawierającymi substancje czynne wymienione poniżej, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń:
- anakinra
- abatacept

Lek Humira można przyjmować łącznie z
- metotreksatem
- niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań)
- steroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

**Ciąża i karmienie piersią**

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Humira.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Humira należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek Humira w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku Humira.
- Lek Humira może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Humira w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.

- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Humira w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

**Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Humira może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługę maszyn. Po przyjęciu leku Humira wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

**Lek Humira zawiera polisorbat**

Ten lek zawiera 0,8 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 80 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

## 3. Jak stosować lek Humira

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Humira w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę produktu Humira jeśli jest wymagana.

| **Reumatoidalne zapalenie stawów** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | 40 mg co drugi tydzień | W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Humira nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Humira.<br><br>Jeśli pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stosuje metotreksatu z lekiem Humira, lekarz może zalecić podawanie leku Humira 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |

| **Łuszczyca zwyczajna (plackowata)** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a następnie po upływie jednego tygodnia od podania pierwszej dawki, 40 mg co drugi tydzień. | W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |

| **Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 160 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), | Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym. |

| | | |
|---|---|---|
| | a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg). Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza. | |
| Młodzież w wieku od 12 do 17 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg co drugi tydzień. | Jeśli odpowiedź na leczenie lekiem Humira 40 mg co drugi tydzień jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.<br><br>Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym. |

| **Choroba Leśniowskiego-Crohna** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg lub powyżej | Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg.<br><br>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg | Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 20 mg dwa tygodnie później.<br><br>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg. | Lekarz może zwiększyć częstość podawania dawki do 20 mg co tydzień. |

| | | |
|---|---|---|
| | Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. | |

| **Wrzodziejące zapalenie jelita grubego** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 160 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg | Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 40 mg).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Humira, nawet po ukończeniu 18 lat. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej | Pierwsza dawka 160 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg w ciągu jednego dnia).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień. | Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Humira, nawet po ukończeniu 18 lat. |

| **Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a po tygodniu od podania pierwszej dawki dawka 40 mg co drugi tydzień. | Podczas stosowania leku Humira można nadal przyjmować kortykosteroidy lub inne leki, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Humira można również stosować jako jedyny lek. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg | 20 mg co drugi tydzień | Lekarz może przepisać dawkę początkową 40 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 20 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie |

| | | |
|---|---|---|
| | | leku Humira w połączeniu z metotreksatem. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | 40 mg co drugi tydzień | Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Humira w połączeniu z metotreksatem. |

**Sposób i droga podawania**

Lek Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

**Szczegółowe instrukcje jak wstrzykiwać lek Humira podano w punkcie 7. „Wstrzykiwanie leku Humira".**

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Humira**

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Humira częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

**Pominięcie przyjęcia leku Humira**

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Humira, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

**Przerwanie przyjmowania leku Humira**

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Humira należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Humira mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Humira.

**W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza**

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp

**W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza**

- objawy zakażenia, takie jak gorączka, nudności, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- wrażenie mrowienia
- wrażenie drętwienia
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi, takie jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Humira.

**Bardzo często** (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc)
- bóle głowy
- bóle brzucha
- nudności i wymioty
- wysypka
- ból mięśniowo-szkieletowy

**Często** (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa)
- zakażenia jelitowe (w tym zakażenie żołądka i jelit)
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec)
- zakażenia ucha
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa)
- zakażenia dróg rodnych
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenia grzybicze
- zakażenia stawów
- nowotwory łagodne
- rak skóry
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa)
- odwodnienie
- wahania nastroju (w tym depresja)
- niepokój
- trudności z zasypianiem
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie
- migrena
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy
- zaburzenia widzenia
- stan zapalny oka
- zapalenie powiek i obrzęk oka
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi)
- wrażenie szybkiego bicia serca
- wysokie ciśnienie tętnicze

- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca
- krwiak (gromadzenie się krwi poza naczyniami krwionośnymi)
- kaszel
- astma
- duszność
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga)
- choroba refluksowa przełyku
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
- świąd
- swędząca wysypka
- siniaczenie
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk)
- łamliwość paznokci
- zwiększona potliwość
- wypadanie włosów
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy
- skurcze mięśni
- krew w moczu
- dolegliwości ze strony nerek
- bóle w klatce piersiowej
- obrzęki
- gorączka
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia
- zaburzenie gojenia ran

**Niezbyt często** (może wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób)

- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie)
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych)
- zakażenia oka
- zakażenia bakteryjne
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego)
- rak
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego
- czerniak
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- drżenie
- neuropatia (choroba nerwów obwodowych)
- udar
- utrata słuchu, szumy w uszach
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek
- zawał serca
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i zakrzep krwi w żyle, niedrożność naczynia krwionośnego
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc)
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca)
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej)
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców
- trudności w połykaniu

- obrzęk twarzy
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym
- stłuszczenie wątroby
- nocne poty
- blizna
- nieprawidłowy rozpad mięśni
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów)
- zaburzenia snu (częste budzenie się)
- impotencja
- stany zapalne

**Rzadko** (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego)
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem
- stwardnienie rozsiane
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia)
- zatrzymanie akcji serca
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc)
- perforacja jelita (przedziurawienie jelita)
- zapalenie wątroby
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta)
- zapalenie naczyń skóry
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę)
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką)
- zespół toczniopodobny
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry)
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna)

**Częstość nieznana** (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych)

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon)
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry)
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- niewydolność wątroby
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórną, której towarzyszy osłabienie mięśni)
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów)

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania leku Humira nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

**Bardzo często** (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi
- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

**Często** (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi
- zmniejszona liczba płytek krwi
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi
- niskie stężenie wapnia we krwi
- niskie stężenie fosforanów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- obecność autoprzeciwciał we krwi
- niskie stężenie potasu we krwi

**Niezbyt często** (może wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny

**Rzadko** (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi

**Zgłaszanie działań niepożądanych**
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Humira

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym po EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczą ampułko-strzykawkę z lekiem Humira można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż przez 14 dni (ampułko-strzykawkę należy chronić przed światłem). Po wyjęciu z lodówki, przechowywaną w temperaturze pokojowej, ampułko-strzykawkę **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 14 dni** lub **wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie ponownie umieszczony w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia ampułko-strzykawki z lodówki oraz datę, po której należy ją wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji, ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Humira

Substancją czynną leku jest adalimumab.
Inne składniki leku to mannitol, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek Humira w ampułko-strzykawce i co zawiera opakowanie

Lek Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 80 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

Ampułko-strzykawka z lekiem Humira jest szklaną strzykawką zawierającą roztwór adalimumabu.

Ampułko-strzykawka z lekiem Humira jest dostępna w opakowaniu zawierającym 1 ampułko-strzykawkę do podawania leku przez pacjenta z 1 gazikiem nasączonych alkoholem.

Lek Humira jest dostępny w fiolce, ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu.

### Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

### Wytwórca

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

**България**
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

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

**Lietuva**
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

**Magyarország**
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

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

**Deutschland**
AbbVie Deutschland GmbH & Co. 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**
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

**Latvija**
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

**By wysłuchać lub otrzymać kopię tej ulotki <w systemie Braille>, <wydrukowanej dużą czcionką> lub <jej wersję audio> należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.**

## 7. Wstrzykiwanie leku Humira

- Poniższe instrukcje wyjaśniają jak wstrzykiwać podskórnie sobie samemu lek Humira stosując ampułko-strzykawkę. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności.

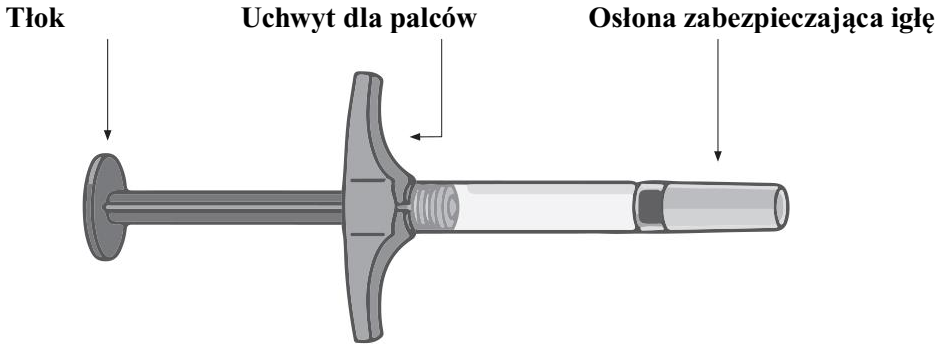
- Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta nauczą pacjenta jak samemu sobie wykonać wstrzyknięcie.

- Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy jak je przygotować i wykonać.

- Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.

- Każdą ampułko-strzykawkę stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia.

**Ampułko-strzykawka zawierająca lek Humira**




**Nie stosować ampułko-strzykawki i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli**

- roztwór jest mętny, o zmienionej barwie lub zawiera kłaczki, lub cząstki
- upłynął termin ważności (EXP)
- roztwór uległ zamarznięciu lub był narażony na bezpośrednie działanie światła słonecznego
- ampułko-strzykawka została upuszczona lub zgnieciona

**Osłonę zabezpieczającą igłę usunąć bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.**

**KROK 1**

Wyjąć lek Humira z lodówki.

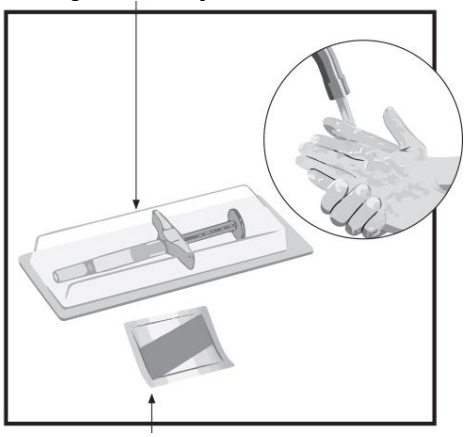
Przed wykonaniem wstrzyknięcia pozostawić lek Humira w temperaturze pokojowej przez **15 do 30 minut**.

- W czasie, gdy lek Humira ogrzewa się do temperatury pokojowej **nie** usuwać osłony zabezpieczającej igłę.
- **Nie** ogrzewać leku Humira w inny sposób**.** Na przykład, **nie** ogrzewać w kuchence mikrofalowej lub przez zanurzenie w gorącej wodzie.

**KROK 2**

Sprawdzić termin ważności (EXP). **Nie** stosować ampułko-strzykawki po upływie terminu ważności (EXP).

**Ampułko-strzykawka**



**Gazik**

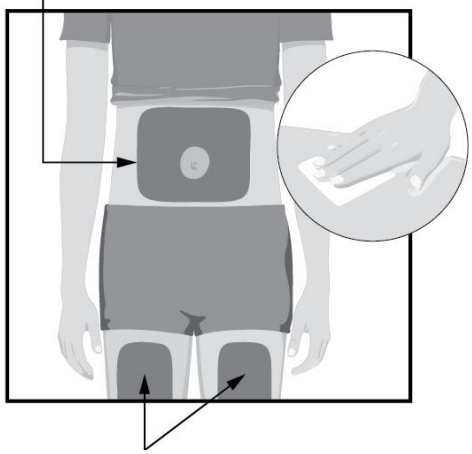
Ułożyć na czystej, płaskiej powierzchni

- 1 ampułko-strzykawkę
- 1 gazik nasączony alkoholem

Umyć i osuszyć ręce.

**KROK 3**

**Miejsca, w których można wykonywać wstrzyknięcie**



**Miejsca, w których można wykonywać wstrzyknięcie**

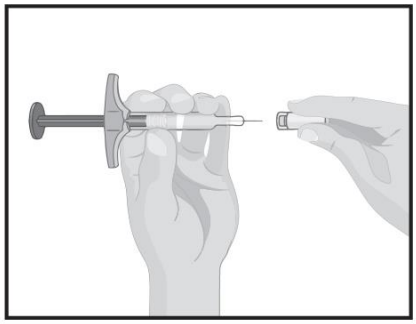
Wybrać miejsce wstrzyknięcia:

- na przedniej powierzchni ud lub
- na brzuchu w odległości co najmniej 5 cm od pępka
- w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.

Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem.

- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia w miejscach gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie, zbliznowacenie, rozstępy lub łuszczycowe zmiany skórne.

**KROK 4**



Uchwycić ampułko-strzykawkę jedną ręką.

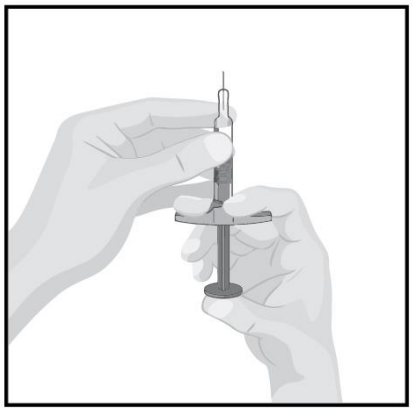
Sprawdzić roztwór w ampułko-strzykawce.

- Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny.
- **Nie** stosować ampułko-strzykawki, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki.
- **Nie** stosować ampułko-strzykawki, która została upuszczona lub zgnieciona.

Delikatnie ściągnąć prostym ruchem drugiej ręki osłonę zabezpieczającą igłę. Wyrzucić osłonę igły. Nie nakładać powtórnie osłony.

- **Nie** dotykać igły palcami ani nie dotykać nią innych powierzchni.

**KROK 5**



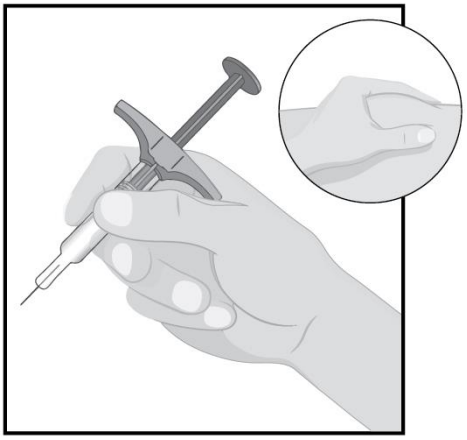
Trzymać ampułko-strzykawkę igłą do góry.

- Trzymać ampułko-strzykawkę jedną ręką na wysokości oczu tak, aby można było zobaczyć pęcherzyki powietrza w ampułko-strzykawce.

Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki, aby usunąć powietrze przez igłę.

- Prawidłowe jest pojawienie się kropelki roztworu na końcówce igły.

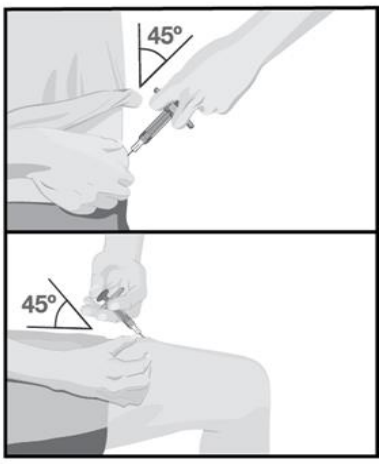
**KROK 6**



Uchwycić cylinder ampułko-strzykawki jedną ręką między kciukiem a palcem wskazującym, tak jak trzyma się ołówek.

W miejscu wstrzyknięcia, drugą ręką ująć skórę w fałd i mocno przytrzymać.

**KROK 7**




Jednym szybkim, krótkim ruchem wbić igłę pod skórę pod kątem około 45◦.

- Po wprowadzeniu igły pod skórę zwolnić ucisk fałdu skóry.

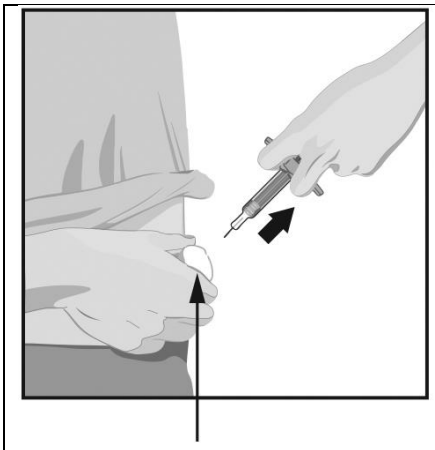
Powoli naciskać tłok ampułko-strzykawki do chwili wstrzyknięcia całego roztworu i opróżnienia ampułko-strzykawki.

**KROK 8**

Kiedy wstrzyknięcie jest zakończone, powoli wyjąć igłę ze skóry, trzymając ampułko-strzykawkę pod tym samym kątem.

Po zakończeniu wstrzyknięcia, umieścić wacik lub gazik na miejscu wstrzyknięcia.

- **Nie** trzeć.
- Niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia jest prawidłowe.



**Bawełniany wacik**

**KROK 9**

Wyrzucić wykorzystaną ampułko-strzykawkę do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty. **Nie wolno** powtórnie nakładać nasadki na igłę.

- **Nie poddawać** ampułko-strzykawki recyklingowi, ani nie wyrzucać do domowego pojemnika na odpadki.
- **Zawsze** przechowywać ampułko-strzykawkę i specjalny pojemnik na wykorzystane ampułko-strzykawki w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nasadkę, gazik nasączony alkoholem, wacik lub gazik, opakowanie blistrowe i kartonowe można wyrzucić do domowego pojemnika na odpadki.

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu**
adalimumab

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Lekarz także przekaże pacjentowi „**Kartę Przypominającą dla Pacjenta**" zawierającą ważne informacje o bezpieczeństwie stosowania leku, o których należy pamiętać przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. „**Kartę Przypominającą dla Pacjenta**" pacjent powinien mieć przy sobie.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

**Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Humira
3. Jak stosować lek Humira
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Humira
6. Zawartość opakowania i inne informacje
7. Wstrzykiwanie leku Humira


## 1. Co to jest lek Humira i w jakim celu się go stosuje

Lek Humira zawiera substancję czynną adalimumab.

Lek Humira jest wskazany w leczeniu:
- reumatoidalnego zapalenia stawów
- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej)
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
- choroby Leśniowskiego-Crohna
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego
- nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka

Substancja czynna leku Humira, adalimumab, jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które wiążą się ze swoistym celem.

Celem adalimumabu jest białko nazywane czynnikiem martwicy nowotworów (TNFα), które uczestniczy w układzie immunologicznym (obronnym) i występuje na zwiększonym poziomie w chorobach zapalnych wymienionych powyżej. Dzięki połączeniu z TNFα, Humira zmniejsza proces zapalny w tych chorobach.

**Reumatoidalne zapalenie stawów**

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą zapalną stawów.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

Lek Humira można również stosować w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów bez uprzedniego leczenia metotreksatem.

Lek Humira może spowalniać postęp uszkodzenia stawów spowodowany przez chorobę zapalną i pomóc zwiększyć ruchomość stawów.

Lekarz zdecyduje, czy lek Humira należy stosować z metotreksatem czy bez metotreksatu.

**Łuszczyca zwyczajna (plackowata)**

Łuszczyca zwyczajna (plackowata) jest chorobą skóry, która powoduje czerwone, złuszczające się zmiany skórne z tworzeniem strupów, pokryte srebrzystą łuską. Zmiany łuszczycowe mogą również występować na paznokciach, powodując ich kruszenie, zgrubienie i oddzielanie się płytki paznokciowej od łożyska paznokcia, co może być bolesne.

Humira jest stosowana w leczeniu przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

**Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych**

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (nazywane również trądzikiem odwróconym) jest przewlekłą i często bolesną zapalną chorobą skóry. Objawami mogą być tkliwe guzki i ropnie, z których może wyciekać ropa. Zmiany najczęściej występują na określonych obszarach skóry, takich jak fałdy podpiersiowe, pod pachami, na wewnętrznych powierzchniach ud, w fałdach pachwinowych i na pośladkach. W zmienionych chorobowo obszarach skóry może również dojść do powstawania blizn.

Humira jest stosowana w leczeniu
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Humira może zmniejszyć liczbę guzków i ropni spowodowanych przez chorobę oraz ból, który często jest związany z chorobą. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Choroba Leśniowskiego-Crohna**

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest chorobą zapalną przewodu pokarmowego.

Humira jest stosowana w leczeniu
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz
- choroby Leśniowskiego-Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Wrzodziejące zapalenie jelita grubego**

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą zapalną jelita grubego.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz

- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat.

Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

**Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka**

Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka jest chorobą zapalną pewnych części gałki ocznej.

Lek Humira jest stosowany w leczeniu:
- dorosłych z nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w tylnej części gałki ocznej.
- dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z przewlekłym nieinfekcyjnym zapaleniem błony naczyniowej oka – zapaleniem w przedniej części gałki ocznej.

To zapalenie może prowadzić do zmniejszenia ostrości widzenia i (lub) obecności zmętnień (mroczków) w oku (czarne punkciki lub nieregularne linie czy fragmenty pajęczyn przemieszczające się w polu widzenia). Lek Humira działa zmniejszając ten stan zapalny. Pacjent może najpierw otrzymywać inne leki. W razie braku zadowalającej odpowiedzi na te leki, pacjent otrzyma lek Humira.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Humira

**Kiedy nie stosować leku Humira:**

- Jeśli pacjent ma uczulenie na adalimumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli u pacjenta występuje czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności"). Należy bezwzględnie poinformować lekarza, gdy u pacjenta występują objawy zakażenia, na przykład gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia, kłopoty z zębami.

- Jeśli u pacjenta występuje umiarkowana lub ciężka niewydolność serca. Należy bezwzględnie poinformować lekarza o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

<u>Reakcje alergiczne</u>

- Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje alergiczne, z takimi objawami jak uczucie ucisku w klatce piersiowej, świszczący oddech, zawroty głowy, obrzęk lub wysypka należy przerwać wstrzykiwanie leku Humira i natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ w rzadkich przypadkach takie reakcje mogą zagrażać życiu.

<u>Zakażenia</u>

- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie, w tym długotrwałe zakażenie lub miejscowe zakażenie (np. owrzodzenie podudzia), przed rozpoczęciem stosowania leku Humira należy poradzić się lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

- Podczas stosowania leku Humira może się zwiększyć podatność na zakażenia. Ryzyko zakażenia zwiększa się, jeśli pacjent ma problemy z płucami. Mogą to być poważne zakażenia, takie jak
    - gruźlica
    - zakażenia spowodowane przez wirusy, grzyby, pasożyty lub bakterie
    - ciężkie zakażenie krwi (posocznica)

  W rzadkich przypadkach takie zakażenia mogą zagrażać życiu. Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Humira.

- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent mieszka lub podróżuje w regionach, gdzie często występują zakażenia grzybicze (na przykład histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza).

- Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały nawracające zakażenia lub inne choroby zwiększające ryzyko wystąpienia zakażeń.

- Pacjenci w wieku powyżej 65 lat mogą być bardziej podatni na zakażenia podczas stosowania leku Humira. Pacjent i lekarz prowadzący powinni zwracać szczególną uwagę na objawy zakażenia w okresie stosowania leku Humira. Należy koniecznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów zakażenia, takich jak gorączka, zranienia, uczucie zmęczenia lub kłopoty z zębami.

<u>Gruźlica</u>

- Należy koniecznie powiedzieć lekarzowi o przebytej gruźlicy lub o bliskich kontaktach z chorym na gruźlicę w przeszłości. Leku Humira nie należy stosować u pacjentów z czynną gruźlicą.

    - U pacjentów otrzymujących lek Humira obserwowano przypadki gruźlicy. Dlatego przed rozpoczęciem podawania leku Humira lekarz sprawdzi, czy u pacjenta nie występują zdiagnozowane przez lekarza i odczuwane przez pacjenta objawy gruźlicy. Będzie to dokładna ocena medyczna dokonana przez lekarza obejmująca wywiad dotyczący przebytych chorób oraz odpowiednie badania przesiewowe (na przykład zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej i próba tuberkulinowa). Informację o wykonaniu tych badań i ich wynikach należy wpisać do „**Karty Przypominającej dla Pacjenta**”.
    - Gruźlica może się rozwinąć podczas terapii, nawet jeśli pacjent otrzymał profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze.
    - Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu wystąpią objawy gruźlicy (na przykład kaszel, który nie ustępuje, utrata masy ciała, obniżenie aktywności, niewielka gorączka) lub innego zakażenia.

<u>Zapalenie wątroby typu B</u>

- Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli pacjent jest nosicielem wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), jeśli choruje na zapalenie wątroby typu B lub jeśli sądzi, że należy do grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HBV.
    - Lekarz powinien zlecić wykonanie badań w kierunku zakażenia HBV. U osób będących nosicielami HBV, lek Humira może powodować ponowne uaktywnienie się wirusa.
    - W niektórych rzadkich przypadkach, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących inne leki hamujące aktywność układu immunologicznego, reaktywacja HBV może zagrażać życiu.

Zabiegi chirurgiczne lub stomatologiczne

- W przypadku planowanego zabiegu chirurgicznego lub stomatologicznego należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Humira. Lekarz może zalecić czasowe przerwanie stosowania leku Humira.

Choroby demielinizacyjne

- Jeśli u pacjenta występuje lub rozwija się choroba demielinizacyjna (choroba, która wpływa na otoczkę mielinową nerwów, taka jak stwardnienie rozsiane), lekarz zdecyduje, czy można u niego zastosować lek Humira lub kontynuować podawanie leku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak zmiany widzenia, osłabienie kończyn górnych lub dolnych, lub drętwienie, lub mrowienie w którejkolwiek części ciała.

Szczepienia

- Pewne szczepionki mogą powodować zakażenia i nie należy ich stosować w czasie przyjmowania leku Humira.

    - Przed zastosowaniem każdej szczepionki należy poradzić się lekarza.
    - Zaleca się, jeśli to możliwe, aby u dzieci, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Humira przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.
    - Jeśli kobieta otrzymywała lek Humira w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia w okresie do około pięciu miesięcy po przyjęciu przez matkę ostatniej dawki leku w okresie ciąży. Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Humira w okresie ciąży, aby mogli zdecydować czy dziecko może otrzymać jakąkolwiek szczepionkę.

Niewydolność serca

- Jeśli u pacjenta występuje łagodna niewydolność serca, lekarz będzie kontrolował stan zdrowia pacjenta. Należy bezwzględnie powiedzieć lekarzowi o poważnej chorobie serca w przeszłości lub obecnie. W przypadku wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub nasilenia istniejących objawów (na przykład duszność lub obrzęki stóp) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien otrzymywać lek Humira.

Gorączka, siniaki, krwawienia lub bladość

- U niektórych pacjentów dojść może do zmniejszenia wytwarzania komórek krwi pomocnych w zwalczaniu zakażeń lub hamowaniu krwawienia. Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi nieustępująca gorączka, pojawią się siniaki, skłonność do krwawień lub bladość należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Nowotwory

- U pacjentów przyjmujących lek Humira lub inne leki blokujące TNF w bardzo rzadkich przypadkach występowały pewne rodzaje nowotworów u dzieci i dorosłych.

    - U osób z cięższą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, chorujących od dłuższego czasu, ryzyko wystąpienia chłoniaka (nowotwór złośliwy układu limfatycznego) oraz białaczki (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego) może być większe od przeciętnego.
    - U pacjentów przyjmujących lek Humira, ryzyko wystąpienia chłoniaka, białaczki lub innych nowotworów złośliwych może być większe. W rzadkich przypadkach

u pacjentów przyjmujących lek Humira stwierdzono rzadko występujący, poważny typ chłoniaka. Niektórych z tych pacjentów leczono również azatiopryną lub 6-merkaptopuryną.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje azatioprynę lub 6-merkaptopurynę z lekiem Humira.
- U pacjentów przyjmujących lek Humira obserwowano przypadki raka skóry niebędącego czerniakiem.
- Należy poinformować lekarza, jeśli podczas leczenia lub po leczeniu pojawią się nowe zmiany skórne, lub jeśli istniejące zmiany zmienią wygląd.

- Przypadki nowotworów złośliwych, innych niż chłoniak, występowały u pacjentów ze szczególnym rodzajem choroby płuc zwanej przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) leczonych innym lekiem blokującym TNF. Jeśli pacjent choruje na POChP lub jest nałogowym palaczem, powinien omówić z lekarzem, czy stosowanie leku blokującego TNF jest dla niego odpowiednie.

Choroby autoimmunizacyjne

- W rzadkich przypadkach, leczenie lekiem Humira może powodować zespół toczniopodobny. Należy skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpią takie objawy, jak uporczywa niewyjaśniona wysypka, gorączka, bóle stawów lub zmęczenie.

**Dzieci i młodzież**

- Szczepienia. Jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem stosowania leku Humira u dziecka należy przeprowadzić wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

**Humira a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy stosować leku Humira z lekami zawierającymi następujące substancje czynne wymienione poniżej, ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia poważnych zakażeń:
- anakinra
- abatacept

Lek Humira można przyjmować łącznie z
- metotreksatem
- niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (na przykład sulfasalazyna, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań)
- steroidami lub lekami przeciwbólowymi, w tym niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

**Ciąża i karmienie piersią**

- Pacjentki powinny rozważyć stosowanie odpowiedniej metody zapobiegania ciąży i jej kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Humira.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Humira należy stosować w czasie ciąży, tylko jeśli jest to bezwzględnie konieczne.
- Zgodnie z badaniami dotyczącymi ciąży, nie występowało wyższe ryzyko wad rozwojowych, kiedy matka przyjmowała lek Humira w okresie ciąży, w porównaniu do matek chorujących na tą samą chorobę, które nie otrzymywały leku Humira.

- Lek Humira może być stosowany podczas karmienia piersią.
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek Humira w okresie ciąży, u dziecka może występować zwiększone ryzyko zakażenia.
- Należy koniecznie poinformować lekarzy dziecka i innych pracowników opieki zdrowotnej o przyjmowaniu leku Humira w okresie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Więcej informacji o szczepionkach, patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Humira może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdę na rowerze i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu leku Humira wystąpić może wrażenie wirowania pomieszczenia i zaburzenia widzenia.

**Lek Humira zawiera polisorbat**

Ten lek zawiera 0,8 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 80 mg. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

## 3. Jak stosować lek Humira

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecane dawki leku Humira w każdym z zarejestrowanych wskazań przedstawiono w tabeli poniżej. Lekarz może przepisać inną dawkę leku Humira, jeśli jest wymagana.

| **Reumatoidalne zapalenie stawów** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | 40 mg co drugi tydzień | W reumatoidalnym zapaleniu stawów podczas stosowania leku Humira nadal podaje się metotreksat. Jeśli lekarz stwierdzi, że stosowanie metotreksatu jest niewskazane, można podawać sam lek Humira.<br><br>Jeśli pacjent z reumatoidalnym zapaleniem stawów nie stosuje metotreksatu z lekiem Humira, lekarz może zalecić podawanie leku Humira 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |

| **Łuszczyca zwyczajna (plackowata)** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a następnie po upływie jednego tygodnia od podania pierwszej dawki, 40 mg co drugi tydzień. | W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |

| **Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 160 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg). Po kolejnych dwóch tygodniach należy kontynuować leczenie stosując dawkę 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień, zgodnie z zaleceniami lekarza. | Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym. |
| Młodzież w wieku od 12 do 17 lat, o masie ciała 30 kg lub powyżej | Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a następnie po upływie jednego tygodnia dawka 40 mg co drugi tydzień. | Jeśli odpowiedź na leczenie lekiem Humira 40 mg co drugi tydzień jest niewystarczająca, lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień.<br>Zaleca się codzienne przemywanie zmienionej chorobowo powierzchni skóry środkiem antyseptycznym. |

| **Choroba Leśniowskiego-Crohna** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli, młodzież i dzieci w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała 40 kg lub powyżej | Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg.<br><br>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać pierwszą dawkę 160 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat o masie ciała poniżej 40 kg | Pierwsza dawka 40 mg, a następnie 20 mg dwa tygodnie później.<br><br>Jeśli jest konieczne uzyskanie szybszej odpowiedzi na leczenie, lekarz może przepisać | Lekarz może zwiększyć częstość podawania dawki do 20 mg co tydzień. |

| | | |
|---|---|---|
| | pierwszą dawkę 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a po dwóch tygodniach dawkę 40 mg.<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 20 mg co drugi tydzień. | |

| **Wrzodziejące zapalenie jelita grubego** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 160 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Lekarz może zwiększyć dawkowanie do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała poniżej 40 kg | Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a po dwóch tygodniach dawka 40 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 40 mg).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 40 mg co drugi tydzień. | Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Humira, nawet po ukończeniu 18 lat. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat o masie ciała 40 kg i powyżej | Pierwsza dawka 160 mg (dwa wstrzyknięcia dawki 80 mg w ciągu jednej doby lub jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg na dobę przez dwa kolejne dni), a po dwóch tygodniach dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg).<br><br>Następnie, zwykle stosowana dawka wynosi 80 mg co drugi tydzień. | Należy kontynuować przyjmowanie zwykle stosowanej dawki leku Humira, nawet po ukończeniu 18 lat. |

| **Nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka** | | |
|---|---|---|
| **Wiek lub masa ciała** | **Ile i jak często stosować?** | **Uwagi** |
| Dorośli | Pierwsza dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie dawki 80 mg), a po tygodniu od podania pierwszej dawki dawka 40 mg co drugi tydzień. | Podczas stosowania leku Humira można nadal przyjmować kortykosteroidy lub inne leki, które wpływają na układ immunologiczny. Lek Humira można również stosować jako jedyny lek. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 30 kg | 20 mg co drugi tydzień | Lekarz może przepisać dawkę początkową 40 mg do podania jeden tydzień przed |

| | | |
|---|---|---|
| | | rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 20 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Humira z połączeniu z metotreksatem. |
| Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat o masie ciała 30 kg i powyżej | 40 mg co drugi tydzień | Lekarz może przepisać dawkę początkową 80 mg do podania jeden tydzień przed rozpoczęciem stosowania zwykłej dawki 40 mg co drugi tydzień. Zaleca się stosowanie leku Humira w połączeniu z metotreksatem. |

**Sposób i droga podawania**

Lek Humira podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

**Szczegółowe instrukcje jak wstrzykiwać lek Humira podano w punkcie 7. „Wstrzykiwanie leku Humira".**

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Humira**

W razie przypadkowego wstrzyknięcia leku Humira częściej niż to zalecił lekarz lub farmaceuta, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty i poinformować o przyjęciu dodatkowej dawki. Zawsze należy ze sobą zabrać opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

**Pominięcie przyjęcia leku Humira**

Jeśli pacjent zapomni wykonać wstrzyknięcie, powinien wstrzyknąć następną dawkę leku Humira, gdy tylko sobie o tym przypomni. Kolejną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym pierwotnie dniu.

**Przerwanie przyjmowania leku Humira**

Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Humira należy omówić z lekarzem. Po zaprzestaniu przyjmowania leku Humira mogą powrócić objawy choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość działań niepożądanych ma łagodny lub umiarkowany charakter. Niektóre jednak mogą być poważne i wymagać leczenia. Działania niepożądane mogą występować co najmniej przez 4 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Humira.

**W razie pojawienia się któregokolwiek z poniższych objawów należy natychmiast powiadomić lekarza**

- ciężka wysypka, pokrzywka lub inne objawy reakcji alergicznej
- obrzęk twarzy, dłoni, stóp
- trudności w oddychaniu, trudności w połykaniu
- duszność podczas aktywności fizycznej lub po położeniu się, lub obrzęk stóp

**W razie stwierdzenia któregokolwiek z poniższych objawów należy tak szybko jak to możliwe powiadomić lekarza**

- objawy zakażenia, takie jak gorączka, nudności, zranienia, kłopoty z zębami, uczucie pieczenia podczas oddawania moczu
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- kaszel
- wrażenie mrowienia
- wrażenie drętwienia
- podwójne widzenie
- osłabienie siły mięśni w kończynach górnych lub dolnych
- guzek lub otwarte owrzodzenie, które się nie goi
- objawy i oznaki wskazujące na zaburzenia krwi, takie jak utrzymująca się gorączka, siniaczenie, krwawienie, bladość

Opisane powyżej objawy mogą być oznakami wymienionych poniżej działań niepożądanych, które obserwowano podczas stosowania leku Humira.

**Bardzo często** (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- odczyny w miejscu wstrzyknięcia (w tym ból, obrzęk, zaczerwienienie lub świąd)
- zakażenia dróg oddechowych (w tym przeziębienie, katar, zapalenie zatok, zapalenie płuc)
- bóle głowy
- bóle brzucha
- nudności i wymioty
- wysypka
- ból mięśniowo-szkieletowy

**Często** (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- poważne zakażenia (w tym posocznica [zakażenie krwi] i grypa)
- zakażenia jelitowe (w tym zakażenie żołądka i jelit)
- zakażenia skóry (w tym zapalenie tkanki łącznej i półpasiec)
- zakażenia ucha
- zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenia zębów i opryszczka wargowa)
- zakażenia dróg rodnych
- zakażenie dróg moczowych
- zakażenia grzybicze
- zakażenia stawów
- nowotwory łagodne
- rak skóry
- reakcje alergiczne (w tym alergia sezonowa)
- odwodnienie
- wahania nastroju (w tym depresja)
- niepokój
- trudności z zasypianiem
- zaburzenia czucia, takie jak mrowienie, szczypanie lub drętwienie
- migrena
- ucisk korzenia nerwowego (w tym bóle krzyża i ból nóg) tzw. ból korzonkowy
- zaburzenia widzenia
- stan zapalny oka
- zapalenie powiek i obrzęk oka
- zawroty głowy (wrażenie wirowania z zaburzeniami równowagi)
- wrażenie szybkiego bicia serca
- wysokie ciśnienie tętnicze

- zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca
- krwiak (gromadzenie się krwi poza naczyniami krwionośnymi)
- kaszel
- astma
- duszność
- krwawienie z przewodu pokarmowego
- objawy dyspeptyczne (niestrawność, wzdęcie, zgaga)
- choroba refluksowa przełyku
- zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
- świąd
- swędząca wysypka
- siniaczenie
- zapalenie skóry (takie jak wyprysk)
- łamliwość paznokci
- zwiększona potliwość
- wypadanie włosów
- wystąpienie lub pogorszenie się łuszczycy
- skurcze mięśni
- krew w moczu
- dolegliwości ze strony nerek
- bóle w klatce piersiowej
- obrzęki
- gorączka
- zmniejszenie liczby płytek krwi, co zwiększa ryzyko krwawienia lub siniaczenia
- zaburzenie gojenia ran

**Niezbyt często** (może wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób)

- zakażenia oportunistyczne (w tym gruźlica i inne zakażenia, które występują, gdy zmniejsza się odporność na zachorowanie)
- zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych)
- zakażenia oka
- zakażenia bakteryjne
- zapalenie uchyłka (zapalenie i zakażenie jelita grubego)
- rak
- nowotwór złośliwy układu limfatycznego
- czerniak
- zaburzenia układu immunologicznego, które mogą powodować zmiany w płucach, skórze i węzłach chłonnych (najczęściej objawiające się jako sarkoidoza)
- zapalenie naczyń krwionośnych
- drżenie
- neuropatia (choroba nerwów obwodowych)
- udar
- utrata słuchu, szumy w uszach
- wrażenie nieregularnego bicia serca, takie jak wrażenie wypadania kolejnych uderzeń serca
- zaburzenia serca, które mogą powodować duszność lub obrzęki kostek
- zawał serca
- „kieszonka” w ścianie głównej tętnicy (tętniak aorty), zapalenie i zakrzep krwi w żyle, niedrożność naczynia krwionośnego
- choroby płuc powodujące duszność (w tym zapalenie płuc)
- zator płucny (zablokowanie tętnicy płuca)
- wysięk opłucnowy (nieprawidłowe gromadzenie się płynu w jamie opłucnej)
- zapalenie trzustki, które powoduje ostry ból brzucha i pleców
- trudności w połykaniu

- obrzęk twarzy
- zapalenie pęcherzyka żółciowego, kamienie w pęcherzyku żółciowym
- stłuszczenie wątroby
- nocne poty
- blizna
- nieprawidłowy rozpad mięśni
- toczeń rumieniowaty układowy (w tym zapalenie skóry, serca, płuc, stawów i innych układów narządów)
- zaburzenia snu
- impotencja
- stany zapalne

**Rzadko** (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- białaczka (nowotwór złośliwy krwi i szpiku kostnego)
- ciężka reakcja alergiczna ze wstrząsem
- stwardnienie rozsiane
- zaburzenia dotyczące nerwów (takie jak zapalenie nerwu wzrokowego i zespół Guillaina-Barrégo, który może spowodować osłabienie mięśni, nieprawidłowe czucie, mrowienie w kończynach górnych i górnej części tułowia)
- zatrzymanie akcji serca
- zwłóknienie płuc (bliznowacenie płuc)
- perforacja jelita (przedziurawienie jelita)
- zapalenie wątroby
- reaktywacja zapalenia wątroby typu B
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby (zapalenie wątroby spowodowane reakcją układu odpornościowego pacjenta)
- zapalenie naczyń skóry (zapalenie naczyń krwionośnych w skórze)
- zespół Stevensa-Johnsona (do wczesnych objawów zalicza się złe samopoczucie, gorączkę, bóle głowy i wysypkę)
- obrzęk twarzy związany z reakcjami alergicznymi
- rumień wielopostaciowy (zapalenie skóry z wysypką)
- zespół toczniopodobny
- obrzęk naczynioruchowy (miejscowy obrzęk skóry)
- liszajowate zmiany skórne (swędząca czerwono-purpurowa wysypka skórna)

**Częstość nieznana** (nie można jej ocenić na podstawie dostępnych danych)

- chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (rzadki nowotwór krwi, który często powoduje zgon)
- rak z komórek Merkla (typ raka skóry)
- mięsak Kaposiego – rzadki nowotwór związany z zakażeniem ludzkim wirusem opryszczki 8. Mięsak Kaposiego najczęściej występuje w postaci fioletowych zmian skórnych
- niewydolność wątroby
- nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego (objawiające się wysypką skórną, której towarzyszy osłabienie mięśni)
- zwiększenie masy ciała (niewielkie u większości pacjentów)

Niektóre działania niepożądane obserwowane podczas stosowania leku Humira nie dają objawów odczuwanych przez pacjenta i można je wykryć wyłącznie przeprowadzając badania krwi. Zalicza się do nich:

**Bardzo często** (może wystąpić u więcej niż 1 z 10 osób)

- zmniejszona liczba krwinek białych we krwi

- zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi
- zwiększenie stężenia lipidów we krwi
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

**Często** (może wystąpić u mniej niż 1 z 10 osób)

- zwiększona liczba krwinek białych we krwi
- zmniejszona liczba płytek krwi
- zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
- nieprawidłowe stężenie sodu we krwi
- niskie stężenie wapnia we krwi
- niskie stężenie fosforanów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- obecność autoprzeciwciał we krwi
- niskie stężenie potasu we krwi

**Niezbyt często** (może wystąpić u mniej niż 1 ze 100 osób)

- zwiększenie stężenia bilirubiny

**Rzadko** (może wystąpić u mniej niż 1 z 1 000 osób)

- zmniejszona liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek we krwi

**Zgłaszanie działań niepożądanych**
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Humira

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie/blistrze/pudełku tekturowym po EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Alternatywna metoda przechowywania:

W razie potrzeby (na przykład podczas podróży), pojedynczy wstrzykiwacz z lekiem Humira można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż przez 14 dni (wstrzykiwacz należy chronić przed światłem). Po wyjęciu z lodówki, przechowywany w temperaturze pokojowej wstrzykiwacz **należy bezwzględnie zużyć w ciągu 14 dni lub wyrzucić**, nawet wtedy, gdy zostanie ponownie umieszczony w lodówce.

Należy zapisać datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwacza z lodówki oraz datę, po której należy go wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji, ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Humira

Substancją czynną leku jest adalimumab.
Pozostałe składniki to: mannitol, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda lek Humira we wstrzykiwaczu i co zawiera opakowanie

Lek Humira 80 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest dostarczany w postaci jałowego roztworu 80 mg adalimumabu rozpuszczonego w 0,8 ml roztworu.

Wstrzykiwacz do jednorazowego użycia jest szarego i śliwkowego koloru i zawiera szklaną strzykawkę z lekiem Humira. Posiada dwie nasadki – szarą oznaczoną „1" i śliwkową oznaczoną „2". Po obu stronach wstrzykiwacza znajduje się okienko, przez które można zobaczyć roztwór leku Humira wewnątrz strzykawki.

Lek Humira we wstrzykiwaczu jest dostępny w opakowaniach zawierających:
- 1 wstrzykiwacz do stosowania przez pacjenta z 2 gazikami (1 zapasowy) nasączonymi alkoholem.
- 3 wstrzykiwacze do stosowania przez pacjenta z 4 gazikami (1 zapasowy) nasączonymi alkoholem.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek Humira może być dostępny w fiolce, ampułko-strzykawce i (lub) we wstrzykiwaczu.

### Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

### Wytwórca

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

**България**
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

**Lietuva**
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

**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

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

**Latvija**
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

**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

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

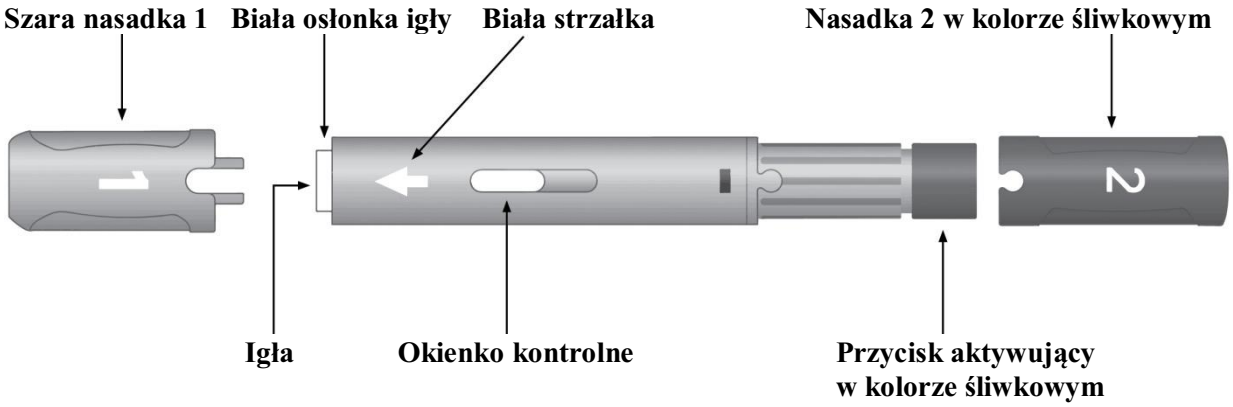
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

**By wysłuchać lub otrzymać kopię tej ulotki <w systemie Braille>, <wydrukowanej dużą czcionką> lub <jej wersji audio> należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego.**

## 7. Wstrzykiwanie leku Humira

- Poniższe instrukcje wyjaśniają jak wstrzykiwać podskórnie sobie samemu lek Humira stosując wstrzykiwacz. Prosimy o dokładne przeczytanie instrukcji i wykonywanie zawartych w nich zaleceń w podanej kolejności.
- Lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta nauczą pacjenta jak samemu sobie wykonać wstrzyknięcie.
- Nie należy podejmować próby wykonania wstrzyknięcia zanim nie zrozumiemy jak je przygotować i wykonać.
- Po odpowiednim przeszkoleniu wstrzyknięcie może wykonać sam pacjent lub inna osoba, na przykład członek rodziny lub ktoś znajomy.
- Każdy wstrzykiwacz stosować wyłącznie do jednego wstrzyknięcia.

**Wstrzykiwacz zawierający lek Humira**




**Nie stosować wstrzykiwacza i skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, jeśli**

- roztwór jest mętny, o zmienionej barwie lub zawiera kłaczki, lub cząstki
- upłynął termin ważności (EXP)
- roztwór uległ zamarznięciu lub był narażony na bezpośrednie działanie światła słonecznego
- wstrzykiwacz został upuszczony lub zgnieciony

**Nasadki usunąć bezpośrednio przed wstrzyknięciem. Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.**

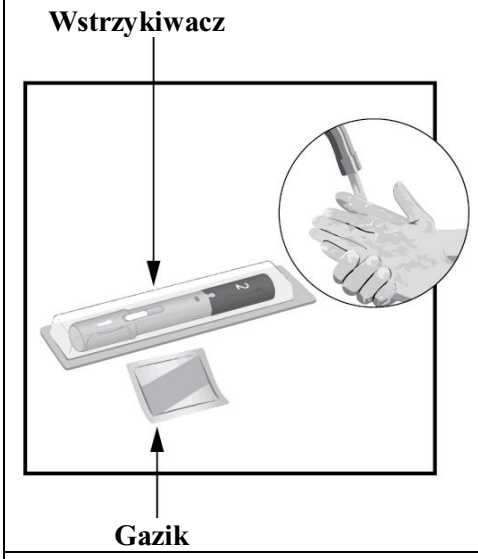
**KROK 1**

Wyjąć lek Humira z lodówki.

Przed wykonaniem wstrzyknięcia pozostawić lek Humira w temperaturze pokojowej przez **15 do 30 minut**.

- W czasie, gdy lek Humira ogrzewa się do temperatury pokojowej **nie** usuwać nasadki szarej lub nasadki w kolorze śliwkowym.
- **Nie** ogrzewać leku Humira w inny sposób**.** Na przykład, **nie** ogrzewać w kuchence mikrofalowej lub przez zanurzenie w gorącej wodzie.

**KROK 2**




Sprawdzić termin ważności (EXP). **Nie** stosować wstrzykiwacza po upływie terminu ważności (EXP).

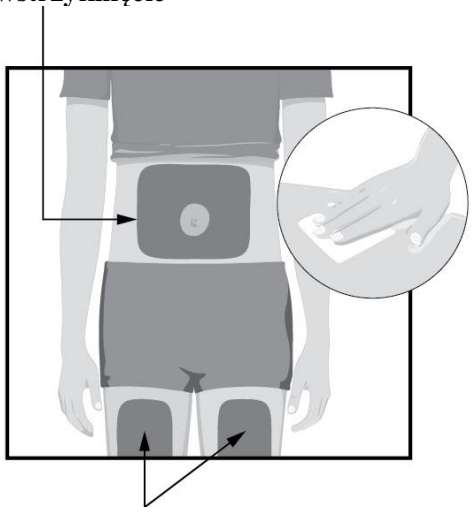
Ułożyć na czystej, płaskiej powierzchni

- 1 wstrzykiwacz
- 1 gazik nasączony alkoholem

Umyć i osuszyć ręce.

**KROK 3**

**Miejsca, w których można wykonywać wstrzyknięcie**



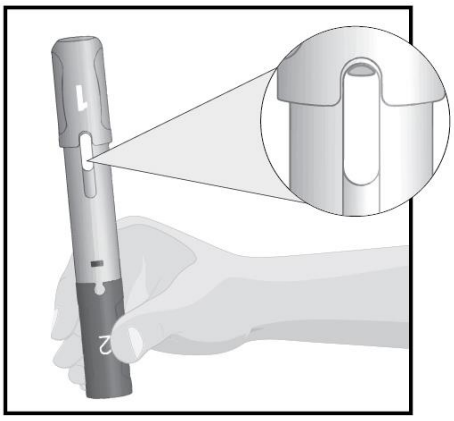

Wybrać miejsce wstrzyknięcia:

- na przedniej powierzchni ud lub
- na brzuchu w odległości co najmniej 5 cm od pępka
- w odległości co najmniej 3 cm od miejsca ostatniego wstrzyknięcia.

Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia kolistym ruchem przy pomocy dołączonego gazika nasączonego alkoholem.

- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia przez ubranie.
- **Nie** wykonywać wstrzyknięcia w miejscach gdzie występuje bolesność skóry, siniaki, zaczerwienienie, stwardnienie, zbliznowacenie, rozstępy lub łuszczycowe zmiany skórne.

**KROK 4**



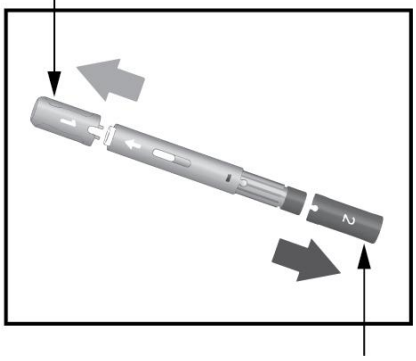

Uchwycić wstrzykiwacz szarą nasadką 1 do góry.

Sprawdzić okienko kontrolne.

- Obecność 1 lub więcej bąbelków w okienku jest prawidłowa.
- Roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny.
- **Nie** stosować wstrzykiwacza, jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki.
- **Nie** stosować wstrzykiwacza, który został upuszczony lub zgnieciony.

**KROK 5**

**Nasadka 1**




**Nasadka 2**

Ściągnąć prostym ruchem szarą nasadkę 1. Wyrzucić nasadkę. Nie nakładać powtórnie nasadki.

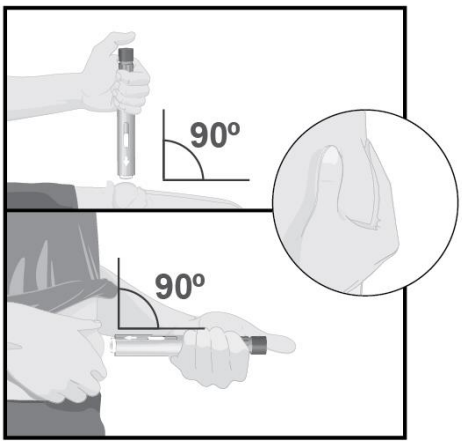
- Sprawdzić, czy wraz z nasadką została usunięta mała czarna osłonka igły strzykawki.
- Jeśli z igły wycieknie kilka kropelek płynu, jest to prawidłowe.

Ściągnąć prostym ruchem nasadkę w kolorze śliwkowym 2. Wyrzucić nasadkę. Nie nakładać powtórnie nasadki.

Wstrzykiwacz jest teraz gotowy do użycia.

Ustawić wstrzykiwacz tak, aby biała strzałka była skierowana do miejsca wstrzyknięcia.

**KROK 6**




W miejscu wstrzyknięcia, drugą ręką ująć skórę w fałd i mocno przytrzymać aż do zakończenia wstrzykiwania.

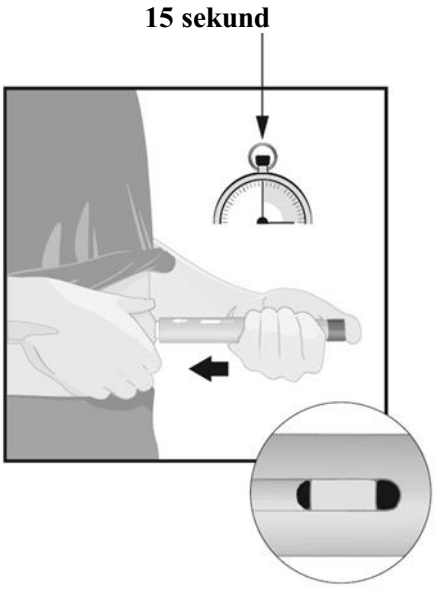
Skierować białą strzałkę do miejsca wstrzyknięcia (udo lub brzuch).

Ustawić białą osłonkę wstrzykiwacza **pod kątem prostym (90°)** do miejsca wstrzyknięcia.

Trzymać wstrzykiwacz tak, aby widoczne było okienko kontrolne.

**Nie** naciskać przycisku aktywującego wstrzyknięcie w kolorze śliwkowym, dopóki nie będzie się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.

**KROK 7**



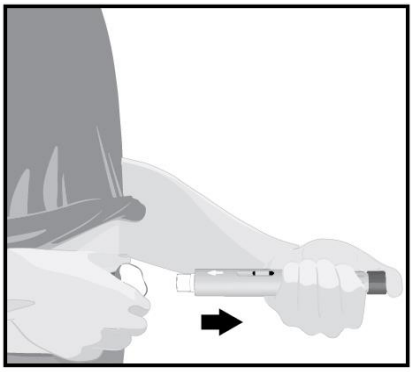

**Mocno docisnąć wstrzykiwacz** do miejsca wstrzyknięcia przed rozpoczęciem wstrzykiwania.
**Dociskać cały czas**, aby nie dopuścić do oderwania wstrzykiwacza od skóry podczas wstrzyknięcia.

**Nacisnąć** przycisk aktywujący w kolorze śliwkowym i powoli odliczać przez **15** sekund**.**

- Głośny **„trzask”** będzie sygnałem rozpoczęcia wstrzyknięcia.
- **Mocno dociskać** wstrzykiwacz w miejscu wstrzyknięcia aż do zakończenia wstrzykiwania.

Wstrzyknięcie jest zakończone, kiedy żółty wskaźnik przestaje się przesuwać.

**KROK 8**



Kiedy wstrzyknięcie jest zakończone, powoli wysunąć wstrzykiwacz ze skóry. Biała osłonka igły przykryje jej zakończenie.

- Niewielka ilość płynu w miejscu wstrzyknięcia jest prawidłowa.

Jeśli w miejscu wstrzyknięcia pojawi się więcej niż kilka kropli płynu, należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Po zakończeniu wstrzyknięcia, umieścić wacik lub gazik na miejscu wstrzyknięcia.

- **Nie** trzeć.
- Niewielkie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia jest prawidłowe.

**KROK 9**

Wyrzucić wykorzystany wstrzykiwacz do specjalnego pojemnika zgodnie z instrukcjami lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

- **Nie poddawać** wstrzykiwacza recyklingowi, ani nie wyrzucać do domowego pojemnika na odpadki.
- **Zawsze** przechowywać wstrzykiwacz i specjalny pojemnik na wykorzystane wstrzykiwacze w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nasadki, gazik nasączony alkoholem, wacik lub gazik, opakowanie blistrowe i kartonowe można wyrzucić do domowego pojemnika na odpadki.