PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Humira 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,2 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 20 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Humira je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Zdravilo Humira je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno (za učinkovitost monoterapije glejte poglavje 5.1). Študije z zdravilom Humira pri bolnikih, mlajših od 2 let, niso bile izvedene.

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje hude kronične psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih od 4. leta starosti, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapije.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo in kortikosteroidom in/ali imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za tako zdravljenje.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, starejših od 2 let, ki se niso ustrezno odzvali ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja, ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Humira mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Humira indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Humira, morajo dobiti posebno opozorilno kartico za bolnika.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo Humira lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem z zdravilom Humira je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila).

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. leta starosti

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih 2 leti in več, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Humira se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Humira pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
10 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila Humira pri bolnikih, starih manj kot 2 leti, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Artritis, povezan z entezitisom

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih 6 let in več, temelji na telesni masi (preglednica 2). Zdravilo Humira se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Humira pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Zdravila Humira niso preučevali pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih manj kot 6 let.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih s psoriazo v plakih, starih od 4 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 3). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 3. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg to < 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi odmerek 20 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku
≥ 30 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku

O neprekinjenem zdravljenju po 16. tednu je treba skrbno premisliti pri bolniku, ki se v tem obdobju ni odzval na zdravljenje.

Če je indicirano vnovično zdravljenje z zdravilom Humira, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljena.

Varnost zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih je bila ocenjena za povprečno obdobje 13 mesecev.

Zdravilo Humira ni namenjeno za uporabo pri otrocih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 4). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu
< 40 kg	• 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu	40 mg vsak drugi teden

Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se odmerek lahko poveča:
- < 40 kg: 20 mg vsak teden
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 12. tedna, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, starih manj kot 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 5). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Izkušenj z zdravilom Humira pri zdravljenju uveitisa pri pediatričnih bolnikih brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom ni.

Preglednica 5. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
< 30 kg	20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

Na začetku zdravljenja z zdravilom Humira se lahko pri bolnikih < 30 kg uporabi polnilni odmerek 40 mg in pri bolnikih ≥ 30 kg polnilni odmerek 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Klinični podatki o uporabi polnilnega odmerka zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni primerna.

Priporočljivo je, da se tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja ovrednotijo enkrat na leto (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Okvara ledvic in/ali jeter

Zdravilo Humira pri teh populacijah bolnikov še ni bila preskušena, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Humira se uporablja kot subkutana injekcija. Podrobna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Humira je na voljo v drugih jakostih in oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom, da bi izboljšali sledljivost bioloških zdravil, morata biti ime in številka serije uporabljenega zdravila jasno zabeležena.

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF), so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena pljučna funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolnike je zato treba pred, med in po zdravljenju z zdravilom Humira natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom Humira se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane. Pred začetkom zdravljenja je treba tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Humira pretehtati pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi, in bolnikih, ki so potovali na območja, kjer obstaja veliko tveganje tuberkuloze ali endemičnih mikoz, npr. histoplazmoze, kokcidioidomikoze ali blastomikoze (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Humira pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati in opraviti morajo popolno diagnostično obravnavo. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Humira prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Humira je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira, so bile opisane resne okužbe, vključno s sepso, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb, npr. listerioza, legioneloza in pnevmocistična okužba.

Med drugimi resnimi okužbami, zabeleženimi v kliničnih preskušanjih, so bile pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno oceno bolnikove anamneze tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z ljudmi z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave (tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov) (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo in rezultate teh preiskav je priporočljivo vpisati v opozorilno kartico za bolnika. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabelih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Humira ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba korist in tveganje zdravljenja z zdravilom Humira zelo natančno pretehtati.

Če sumite na latentno tuberkulozo, se posvetujte z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če ugotovite latentno tuberkulozo, morate pred uvedbo zdravila Humira začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Humira razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo kljub negativnemu testu za tuberkulozo in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju za tuberkulozo, so se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, pojavili primeri reaktivacije tuberkuloze. Nekaterim bolnikom, ki so bili uspešno zdravljeni zaradi aktivne tuberkuloze, se je med terapijo z zdravilom Humira ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem z zdravilom Humira ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje telesne mase, nekoliko zvišano telesno temperaturo, ravnodušnost).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso pojavljale vedno, zato je v primerih njihovega nastanka prihajalo do zamud pri ustreznem zdravljenju, kar je včasih povzročilo smrt.

Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druge resne sistemske bolezni (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Humira nemudoma prekiniti. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega antimikotičnega zdravljena potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacijo hepatitisa B so opažali pri bolnikih, ki so dobivali antagonist TNF (vključno z zdravilom Humira) in ki so bili kronični nosilci virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki so pozitivni na okužbo s hepatitisom B, se priporoča posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje okužb s hepatitisom B.

Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Humira, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo zdravila Humira prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti TNF, z zdravilom Humira vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Humira pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega ali perifernega živčevja je potrebna previdnost; če se razvije katera od teh bolezni, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Humira. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

V kliničnih študijah so bile redke resne alergijske reakcije, povezane z zdravilom Humira. Z zdravilom Humira povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi zdravila Humira so prejeli poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Humira nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z zdravilom Humira, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih preizkušanj z antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejemali antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi

primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični limfom celic T. Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi zdravila Humira so se nekateri od hepatosplenič nih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in zdravila Humira.Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Humira, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih bi se zdravljenje z zdravilom Humira nadaljevalo po pojavu malignoma, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z zdravilom Humira pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Humira in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazo, ki so kdaj prejemali PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklovih celic pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, antagonista TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo zdravila Humira so poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo zdravila Humira pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom Humira.

Cepljenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Humira, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični študiji z drugim antagonistom TNF so opažali poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Humira uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Humira kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Humira prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Humira lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z zdravilom Humira na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju z zdravilom Humira pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja z zdravilom Humira ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARDS (tj.anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem z zdravilom Humira potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z zdravilom Humira opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da zdravilo Humira ne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši

Pri bolnikih nad 65 let, ki so prejemali zdravilo Humira, je bila pogostost resnih okužb večja (3,7 %) kot pri tistih pod 65 let starosti (1,5 %). Nekateri so imeli smrtni izid. Posebna pozornost glede tveganja okužb je potrebana pri zdravljenju starejših.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Humira so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so zdravilo Humira jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so jo jemali hkrati z metotreksatom. Če je bilo zdravilo Humira uporabljeno skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba zdravila Humira brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija zdravila Humira in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

Kombinacija zdravila Humira in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira.

Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjimi defekti ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjim defektom ob rojstvu, je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1.31, 95 % interval zaupanja 0.38-4.52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1.14, 95 % interval zaupanja 0.31-4.16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1.10 (95 % interval zaupanja 0.45-2.73) z RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovo raziskave.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNFα, bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potrebno.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje.

Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0.1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko razpoložljivost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Humira lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Humira ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Humira se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravilo Humira so raziskali pri 9506 bolnikih v kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključile bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. Kontrolirane študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6089 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali zdravilo Humira, in 3801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, kontroliranim delom študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, je bil 5,9 % v skupini, ki je prejemala zdravilo Humira, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje so spontano poročali o okužbah (kot je nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in sinusitis), reakcijah na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobolu in mišičnoskeletni bolečini.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z zdravilom Humira. Antagonisti TNF, kot je Humira, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku. Poročali so tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženih pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov je osnovan na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja zdravila in jih razvrščа po organskih sistemih in pogostnosti v preglednici 6, spodaj: zelo pogosti (≥1/10), pogosti (≥1/100 do <1/10), občasni (≥1/1.000 do <1/100), redki (≥1/10.000 do <1/1.000) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) (< 1/10.000). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 6
Neželeni učinki

Organski sistem	**Pogostnost**	**Neželeni učinki**
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepso, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vklučno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe centralnega živčevja (vključno z virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokcidioidomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis[1)]
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	pogosti	karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom,) benigni tumor
	občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), maligni melanom**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	redki	levkemija[1)]
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom[1)], karcinom Merklovih celic (nevroendokrini karcinom kože)[1)], Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza[1)], vaskulitis
	redki	anafilaksa[1)]
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokalemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipoastezijo), migrena, stisnenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki[1)], tremor, nevropatija
	redki	multipla skleroza demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, sindrom Guillain-Barré)[1)]
Očesne bolezni	pogosti	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis, vnetje veke,

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
		otekanje oči,
	občasni	diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vertigo
	občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti	tahikardija
	občasni	miokardni infarkt[1)] aritmija kongestivno srčno popuščanje
	redki	zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	občasni	aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti	astma, dispneja, kašelj
	občasni	pljučni embolizem[1)] intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralna efuzija[1)]
	redki	pljučna fibroza[1)]
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija[1)]

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holelitiaza, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina v krvi
	redki	hepatitis reaktivacija hepatitisa B[1)] avtoimunski hepatitis[1)]
	neznana pogostnost	odpoved jeter[1)]
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	pogosti	poslabšanje ali pojav psoriaze (vključno s palmplantarno pustularno psoriazo)[1)] urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), lomljenje nohtov, čezmerno znojenje, alopecija[1)], srbenje
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem[1)] sindrom Stevens-Johnson[1)], angioedem[1)], kožni vaskulitis[1)] lihenoidna kožna reakcija[1)]
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa[1)]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom podoben lupusu[1)]
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	občasni	nokturija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranje)
	pogosti	bolečina v prsih, edemi, povišana telesna temperatura[1)]
	občasni	vnetje
Preiskave	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa[2)]
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

* Nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8
** Vključno pri odprtih podaljšanih študijah
1) Vključno s podatki iz spontanega poročanja
2) Povprečna sprememba telesne mase glede na izhodiščno vrednost v skupini z adalimumabom je znašala od 0,3 kg do 1,0 kg pri vseh indikacijah za odrasle, v primerjavi z od (minus) –0,4 kg do 0,4 kg v skupini s placebom, v obdobju zdravljenja 4–6 mesecev. Povečanje telesne mase za 5–6 kg je bilo opaženo tudi pri dolgoročni podaljšani študiji zdravila ob povprečni izpostavljenosti približno 1–2 leti, brez kontrolne skupine, še zlasti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Mehanizem tega učinka ni znan, vendar bi bil lahko povezan s protivnetnim učinkom adalimumaba.

Uveitis

Varnostni profil za bolnike z uveitisom, ki so bili vsak drugi teden zdravljeni z zdravilom Humira, je v skladu z znanim varnostnim profilom zdravila Humira.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe na mestu injiciranja

V kontroliranih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 12,9 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Humira, in 7,2 % bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V kontroliranih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in

1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinusitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z zdravilom Humira.

Incidenca resnih okužb je bila 0,04 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,03 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V kontroliranih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z zdravilom Humira so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušanji zdravila Humira zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazo v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušanji zdravila Humira izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V kontroliranih delih preskušanj, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet zdravila Humira pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opažali z deležem (95 % interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolnikov-let med 5291 bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov-let med 3444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95 % interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene odprte nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 3,3 leta s 6427 bolniki in prek 26439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1000 bolnikov-let.

V obdobju pomarketinške uporabe od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano zabeleženi delež malignomov približno 2,7 na 1000 bolnikov-let zdravljenja. Spontano ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatosplenič nem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I–V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protijedrnih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov zdravila Humira in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN (Upper Limits of Normal – zgornja normalna meja) pojavilo pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 6,1 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT ≥ 3 x ULN se niso pojavila v preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 0,9% bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT ≥ 3 x ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejemali imunosupresive ob začetku preskušanja.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s psoriazo s plaki in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do nobenih zvišanj ALT ≥ 3 x ULN ni prišlo v preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih.

V kontroliranih preskušanjih z zdravilom Humira (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri bolnikih z uveitisom, ki so trajala do 80 tednov, z mediano izpostavljenostjo 166,5 dni pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Humira in 105,0 dni pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

Bolniki z zvišanim ALT, ne glede na indikacijo v kliničnih preskušanjih, so bili asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnim zdravljenjem. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila poročali tako o jetrni odpovedi kot tudi o hudih boleznih jeter, ki lahko vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom, pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Crohnove bolezni pri odraslih so pri sočasni uporabi zdravila Humira in azatioprina/6-merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih in resnih z okužbo povezanih neželenih dogodkov kot pri zdravljenju samo z zdravilom Humira.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg, kar je približno 15-kraten priporočen odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-α), oznaka ATC: L04AB04.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z zdravilom Humira so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opažali hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi zdravila Humira se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Z zdravilom Humira zdravljenim bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z zdravilom Humira. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno z bistvenim zmanjšanjem ekspresije TNFα. Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis pri odraslih

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so zdravilo Humira ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost zdravila Humira so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg zdravila Humira ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjeno 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg zdravila Humira v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do zelo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg zdravila Humira, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg zdravila Humira in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg zdravila Humira/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg zdravila Humira ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden/metotreksat, monoterapija z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden.

Primarna končna točka v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarna končna točka v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarna končna točka študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 7.

Preglednica 7: Odziv po ACR v študijah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

Odziv	Študija revmatoidnega artritisa I[a]**		Študija revmatoidnega artritisa II[a]**		Študija revmatoidnega artritisa III[a]**	
	placebo/ MTX[c] n = 60	Zdravilo Humira[b]/ MTX[c] n = 63	placebo n = 110	Zdravilo Humira[b] n = 113	placebo/ MTX[c] n = 200	Zdravilo Humira[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	4,5 %	23,2 %

[a] Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih in študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih

[b] 40 mg zdravilo Humira vsak drugi teden

[c] MTX = metotreksat

**p < 0,01, zdravilo Humira v primerjavi s placebom;

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo (p < 0,001).

V študijah revmatoidnega artritisa I - IV so z zdravilom Humira zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z zdravilom Humira in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z zdravilom Humira, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 8).

Preglednica 8: Odzivi ACR v študiji revmatoidnega artritisa V (odstotek bolnikov)

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

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 102 bolnika (60,0 %) sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP)< 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z zdravilom Humira/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Humira v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z zdravilom Humira in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z zdravilom Humira ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$). Od 342 oseb, ki so bile od začetka randomizirane na monoterapijo z zdravilom Humira ali kombinirano zdravljenje z zdravilom Humira/metotreksat in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z zdravilom Humira. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali zdravilo Humira, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene ("Total Sharp Score (TSS)") in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 9) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje

celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 9: Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III

	placebo/MTX[a]	Zdravilo Humira/MTX 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX-zdravilo Humira/MTX (95 % interval zaupanja[b])	vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Ocena ZSŠ[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a]metotreksat
[b]95 % intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in zdravilom Humira
[c]na podlagi analize rangov
[d]zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 10).

Preglednica 10: Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

Odziv	MTX n = 257 (95 % interval zaupanja)	Zdravilo Humira n = 274 (95 % interval zaupanja)	Zdravilo Humira/MTX n = 268 (95 % interval zaupanja)	vrednost p[a]	vrednost P[b]	Vrednost P[c]
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z zdravilom Humira in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemali monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, p < 0,001) ali monoterapijo z zdravilom Humira (50,7 %, p < 0,002, oz. 44,5 %, p < 0,001).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z zdravilom Humira in kombinacijo zdravila Humira/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31.3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami zdravila Humira izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (*Short Form Health Survey*) za vse odmerke/sheme zdravila Humira v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Do 156. tedna (36. meseca) se je ocenjevalo izboljšanje kvalitete življenja, ki se je v tem času tudi ohranilo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z zdravilom Humira in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj ($p < 0,001$) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z zdravilom Humira; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Psoriaza v plakih pri odraslih

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psoriazo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psoriazi I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost zdravila Humira so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih s sočasno psoriazo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psoriazi III).

Študija pri psoriazi I (REVEAL) je ocenila 1212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so v odprti študiji dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv PASI ≥ 75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden ali placebo. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA – *Physician's Global Assessment*) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psoriazi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečevanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg zdravila Humira in potem 40 mg vsak drugi teden (začenši en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo zdravila Humira in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI ≥ 50, odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna

izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psoriaze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so zdravilo Humira prejemali vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psoriazi I in II je bil primarna končna točka delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 11 in 12).

Preglednica 11: Študija pri psoriazi I (REVEAL)
Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 398 n (%)	**Zdravilo Humira 40 mg vsak 2. teden n = 814 n (%)**
PASI ≥ 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.
[b] $p < 0,001$, zdravilo Humira v primerjavi s placebom

Preglednica 12: Študija pri psoriazi II (CHAMPION)
Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 53 n (%)	**metotreksat n = 110 n (%)**	**Zdravilo Humira 40 mg vsak 2. teden 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: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[a, b]

[a] $p < 0,001$ zdravilo Humira v primerjavi s placebom
[b] $p < 0,001$ zdravilo Humira v primerjavi z metotreksatom
[c] $p < 0,01$ zdravilo Humira v primerjavi s placebom
[d] $p < 0,05$ zdravilo Humira v primerjavi z metotreksatom

V študiji pri psoriazi I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5 % bolnikov, ki so še naprej dobivali zdravilo Humira ($p < 0,001$). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšanim odprtim preskušanjem, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriaze I prejemalo stalno zdravljenje z zdravilom Humira 52 tednov ter so zdravljenje z zdravilom Humira nadaljevali v odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih učinkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriaze sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psoriaze (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Značilno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – *Dermatology Life Quality Index*). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. oziroma 24. tednu doseglo 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerek povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih in psoriazo na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg zdravila Humira, ki mu je sledil 40 mg odmerek ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) naslednjih 16 tednov. V 16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejemali zdravilo Humira, doseglo PGA ‘’čisto’’ ali ‘’skoraj čisto’’ za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [P = 0,014]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg zdravila Humira, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z zdravilom Humira dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F – Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 13). Zdravilo Humira je pokazalo terapevtsko korist pri bolnikih s psoriazo nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 13: Študija pri psoriazi IV
Rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Končna točka	16. teden Kontrolirana s placebom		26. teden Kontrolirana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo N = 108	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 109	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisto/minimalno in ≥ izboljšanje za dve stopnji (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, zdravilo Humira v primerjavi s placebom					

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, je prišlo do statistično značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Crohnova bolezen pri odraslih

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili pri več kot 1500 bolnikih z zmerno do zelo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejemalo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg zdravilo Humira 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg zdravila Humira 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 14.

Preglednica 14: Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	Študija pri Crohnovi bolezni **I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba**			Študija pri Crohnovi bolezni **II: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab**	
	Placebo n = 74	**Zdravilo Humira 80/40 mg n = 75**	**Zdravilo Humira 160/80 mg n = 76**	**placebo n = 166**	**Zdravilo Humira 160/80 mg n = 159**
4. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**
Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med zdravilom Humira in placebom. * p < 0,001 ** p < 0,01					

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo antagoniste TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 15. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF.

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in operacij je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično značilno manj kot med uporabo placeba.

Preglednica 15: Vzdrževanje klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	placebo	**40 mg zdravila Humira vsak drugi teden**	**40 mg zdravila Humira vsak teden**
26. teden	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**
* p < 0,001 za parne primerjave deležev med zdravilom Humira in placebom ** p < 0,02 za parne primerjave deležev med zdravilom Humira in placebom [a] Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.			

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali zdravilo Humira, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije I Crohnove bolezni ter 272/777 bolnikov iz študij II in III Crohnove bolezni. Klinična remisija se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z zdravilom Humira 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Uveitis pri odraslih

Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja ene teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizolon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski standardizirani odmerek prednizolona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z inaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizolon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove

bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah ´čas do neuspeha zdravljenja´. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Bolniki, ki so zaključili študiji UV I in UV II, so bili primerni za vključitev v nenadzorovano, dolgoročno, podaljšano študijo, s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolnikom je bilo dovoljeno prejemati zdravilo v preskušanju tudi po 78. tednu, dokler niso imeli dostopa do zdravila Humira.

Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (glejte preglednico 16). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek zdravila Humira na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebu (glejte sliko 1).

Preglednica 16
Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza **Zdravljenje**	**N**	**Neuspeh** **N (%)**	**Srednji čas do neuspeha (meseci)**	**RT[a]**	**IZ 95 % za RT[a]**	***P*** **Vrednost**[b]
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

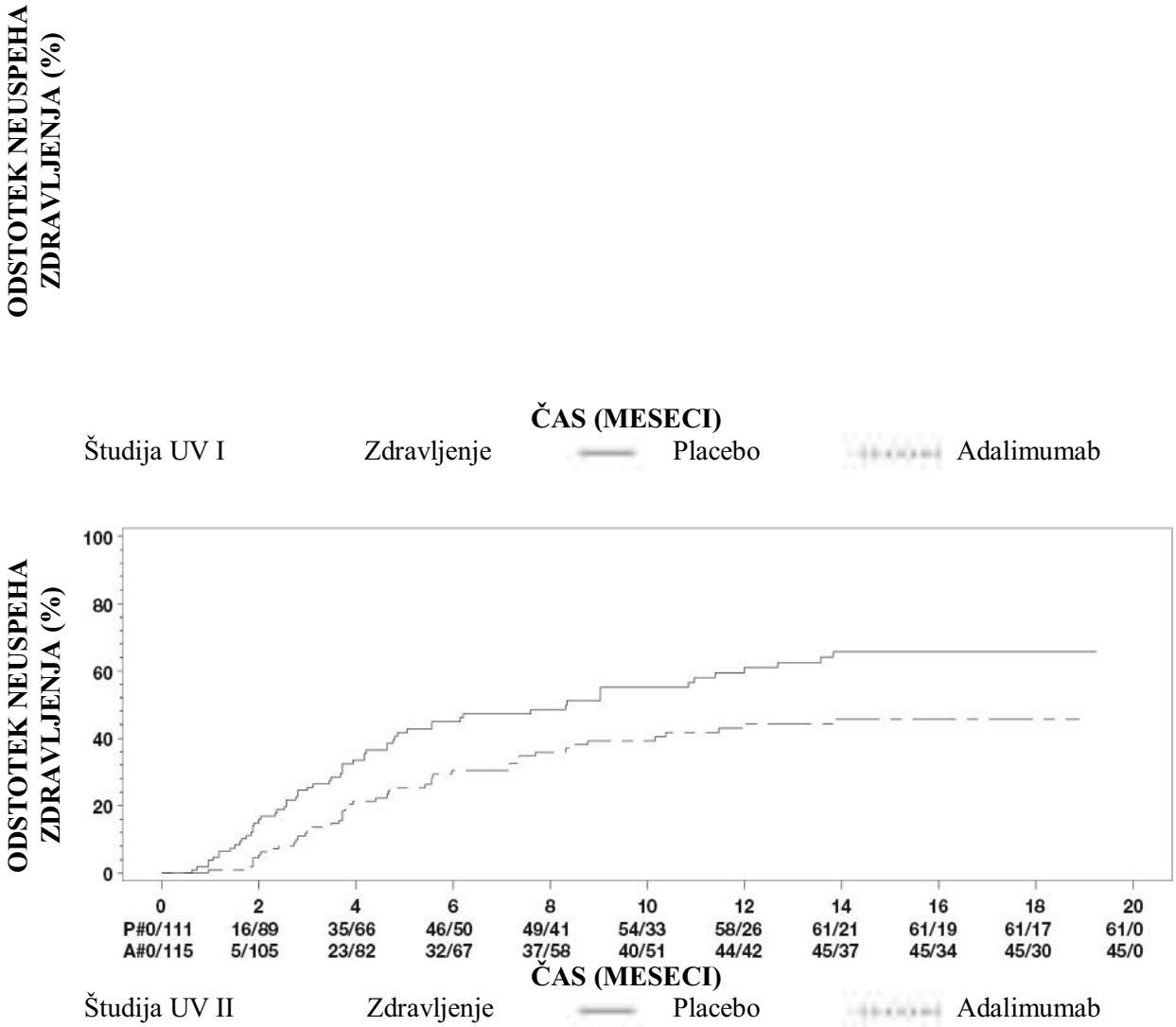
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

[a] RT adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.

[b] 2-stranska vrednost p testa log-rank.

[c] NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preiskovancev je imelo dogodek.

Slika 1: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednem (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)



Opomba: P# = Placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = HUMIRA (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede številk v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zapletov, sekundarno ob diabetični retinopatiji, zaradi kirurškega posega sive mrene, ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78. tedensko nezaslepljeno zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore ≤ 0,5+, motnost steklovine ≤ 0,5+) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku ≤ 7,5 mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % očeh v 78. tednu. Podatki, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov in 8 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravil, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist zdravila Humira za večino podrezultatov s statistično značilno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist zdravila Humira v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Med bolniki s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let, so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 15,8 % (27/171) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 25,6 % (22/86) bolnikov, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 5,9 % (5/85) bolnikov. Med bolniki s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 let ali 4 leta in več in so tehtali <15 kg, so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 7 % (1/15) bolnikov, en bolnik je sočasno prejemal metotreksat.

Pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 10,9 % (5/46) bolnikov, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 13,6 % (3/22) bolnikov, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 8,3 % (2/24) bolnikov.

Bolniki v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III so bili v obdobju med 6. in 12. mesecem testirani za protitelesa proti adalimumabu. V pivotnih preskušanjih so protitelesa proti adalimumabu odkrili pri 5,5 % (58/1053) bolnikov, ki so jih zdravili z adalimumabom v primerjavi z 0,5 % (2/370) bolnikov, ki so prejemali placebo. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 12,4 %, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 0,6 %.

Pri pediatričnih bolnikih s psoriazo so bila protitelesa proti adalimumabu odkrita pri 5/38 oseb (13 %), ki so bile zdravljene z monoterapijo adalimumaba 0,8 mg/kg.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 77 od 920 preiskovancev (8,4 %), ki so dobivali monoterapijo z adalimumabom.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, ki so prejemali dolgotrajno monoterapijo z adalimumabom in so sodelovali v študiji prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja, je bil delež protiteles proti adalimumabu po ponovnem zdravljenju (11 od 482 bolnikov; 2,3 %) podoben kot pred prenehanjem uporabe (11 od 590 bolnikov; 1,9 %).

Delež pediatričnih bolnikov z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab in razvili protitelesa proti adalimumabu je bil 3,3 %.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so identificirali protitelesa proti adalimumabu pri 7 od 269 bolnikov (2,6 %).

Pri bolnikih z neinfekcijskim uveitisom so bila protitelesa proti adalimumabu odkrita pri 4,8 % (12/249) bolnikov, ki so jih zdravili z adalimumabom.

Ker so analize imunogenosti specifične za posamezno zdravilo, primerjava z deleži protiteles pri drugih zdravilih ne pride v poštev.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v dveh študijah (pJIA I in II) pri otrocih z aktivnim poliartikularnim ali poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, z različnimi tipi začetka JIA (najpogosteje negativen revmatoidni faktor ali pozitiven poliartritis in razširjen oligoartritis).

pJIA I

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v multicentrični randomizirani dvojno slepi študiji vzporednih skupin pri 171 otrocih (starih od 4 do 17 let) s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom. V odprti uvajalni fazi so bolnike stratificirali v dve skupini: zdravljene z metotreksatom in zdravljene brez metotreksata. Bolniki v stratumu brez metotreksata le-tega sploh še niso dobivali ali so ga nehali dobivati vsaj dva tedna pred uporabo raziskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in/ali prednizona (≤ 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) zdravila Humira vsak drugi teden. Preglednica 17 prikazuje porazdelitev bolnikov po starosti ter najmanjšem, srednjem in največjem odmerku, prejetem med odprto uvajalno fazo.

Preglednica 17
Porazdelitev bolnikov po starosti in odmerku adalimumaba, ki so ga dobivali med odprto uvajalno fazo

Starostna skupina	Izhodiščno število bolnikov n (%)	Najmanjši, srednji in največji odmerek
4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
13 do 17 let	69 (40,4)	25, 40 in 40 mg

Bolniki, ki so 16. teden dosegli odziv »Paediatric ACR« 30, so bili primerni za randomizacijo v dvojno slepo fazo in so nadaljnjih 32 tednov ali do zagona bolezni vsak drugi teden dobili zdravilo Humira 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) ali placebo. Merila zagona bolezni so bila opredeljena kot poslabšanje ≥ 3 od 6 osnovnih meril Paediatric ACR za ≥ 30 % v primerjavi z izhodiščem, ≥ 2 aktivna sklepa in izboljšanje ne več kot 1 od 6 meril za > 30 %. Po 32 tednih ali v primeru zagona bolezni so bili bolniki primerni za vključitev v odprto podaljšano fazo.

Preglednica 18
Odzivi »Ped ACR« 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum	Metotreksat		Brez metotreksata	
Faza				
Odprta uvajalna faza 16 tednov				
Odziv »Ped ACR« 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultati učinkovitosti				
Dvojno slepa 32 tednov	Zdravilo Humira / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Zdravilo Humira (N = 30)	Placebo (N = 28)
Zagon bolezni na koncu	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]

32-tedenskega obdobja[a] (n/N)				
Srednji čas do zagona bolezni	> 32 tednov	20 tednov	> 32 tednov	14 tednov

[a] Odzivi »Ped ACR« 30/50/70 so bili 48. teden značilno večji kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Med bolniki, ki so se odzvali 16. teden (n = 144), so se odzivi »Paediatric ACR« 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do 6 let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali zdravilo Humira. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preiskovancev, od tega 11 iz izhodiščne starostne skupine od 4 do 12 let in 8 iz izhodiščne starostne skupine od 13 do 17 let.

Celotni odzivi so bili med zdravljenjem s kombinacijo zdravila Humira in metotreksata na splošno boljši in pri manj bolnikih so se pojavila protitelesa kot med zdravljenjem samo z zdravilom Humira. Z upoštevanjem teh ugotovitev je zdravilo Humira priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, za katere uporaba metotreksata ni primerna (glejte poglavje 4.2).

pJIA II

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v odprti, multicentrični študiji pri 32 otrocih (starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg) z zmernim do zelo aktivnim poliartikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejemali zdravilo Humira v odmerku 24 mg/m^2 telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkraten odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSPVZ.

12. teden je bil odziv PedACR30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preiskovancev s PedACR50/70/90 so bili 12. teden 90,3 %/61,3 %/38,7 % in 24. teden 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Med tistimi, ki so se odzvali (Paediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejemali zdravilo Humira. Vsega skupaj je bilo 60 tednov ali več zdravljenih 20 preiskovancev.

Artritis, povezan z entezitisom

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitisom. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje bodisi 24 mg/m^2 telesne površine zdravila Humira do največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejemali 24 mg/m^2 telesne površine zdravila Humira do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim zmanjšanjem za -62,6 % (mediana sprememba -88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejemala zdravilo Humira v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejemala placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu pri 26 od 31 (84 %) bolnikov, ki so ostali v študiji in ki so prejemali zdravilo Humira. Čeprav ni statistično značilno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Paediatric ARC 50 in Paediatric ARC 70.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost zdravila Humira je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 114 pediatričnih bolnikov od 4. leta starosti, s hudo kronično psoriazo v plakih (definirano z zdravnikovo globalno oceno (PGA – Physician's Global Assessment) ≥ 4 ali > 20 % zajete telesne površine ali > 10 % zajete telesne površine z zelo grobimi lezijami ali indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 ali ≥ 10 s klinično pomembnim zajetjem obraza, genitalij ali dlani/stopal), ki ni bila ustrezno nadzorovana s topikalnim zdravljenjem in helioterapijo ali fototerapijo.

Bolniki so prejemali zdravilo Humira v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1 – 0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 19: Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

	MTX[a] N = 37	Humira 0,8 mg/kg vsak drugi teden N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisto/minimalno[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = metotreksat [b] P = 0,027, Humira 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX [c] P = 0,083, Humira 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX		

Bolniki, ki so dosegli PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, so bili z zdravljenja odpuščeni in spremljani do 36 tednov glede izgube nadzora nad boleznijo (tj. poslabšanje PGA za najmanj 2 stopnji). Bolniki so bili nato znova zdravljeni z adalimumabom v odmerku 0,8 mg/kg vsak drugi teden še nadaljnjih 16 tednov, pri čemer so bile opažene stopnje odziva podobne kot v prejšnjem dvojno slepem obdobju: odziv PASI 75 pri 78,9 % (15 od 19 oseb) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 oseb).

V odprtem obdobju študije so se odzivi PASI 75 in PGA čisto ali minimalno ohranili še do dodatnih 52 tednov brez novih varnostnih ugotovitev.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je bilo ocenjeno v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 mg ali ≥ 40 mg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD) definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi bolniki so nezaslepljeno prejeli indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na njihovo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu bolniki z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu bolniki z < 40 kg.

V 4. tednu so bili bolniki glede na njihovo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1:1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 20.

Preglednica 20 Vzdrževalni režim		
Masa bolnika	**Majhni odmerek**	**Standardni odmerek**
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

Rezultati učinkovitosti

Primarni cilj študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10.

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 21. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 22.

Preglednica 21 Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih PCDAI klinična remisija in odziv			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 93	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 95**	**P vrednost***
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038
*p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku			

Preglednica 22 Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden**	**P vrednost[1]**
Prenehanje s kortikosteroidi	**N = 33**	**N = 38**	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303
[1]p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku. [2]Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno v 26. tednu ali po njem po raziskovalčevi diskreciji, če je bolnik izpolnjeval kriterije kliničnega odziva. [3]definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku			

V obeh skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kvalitete življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

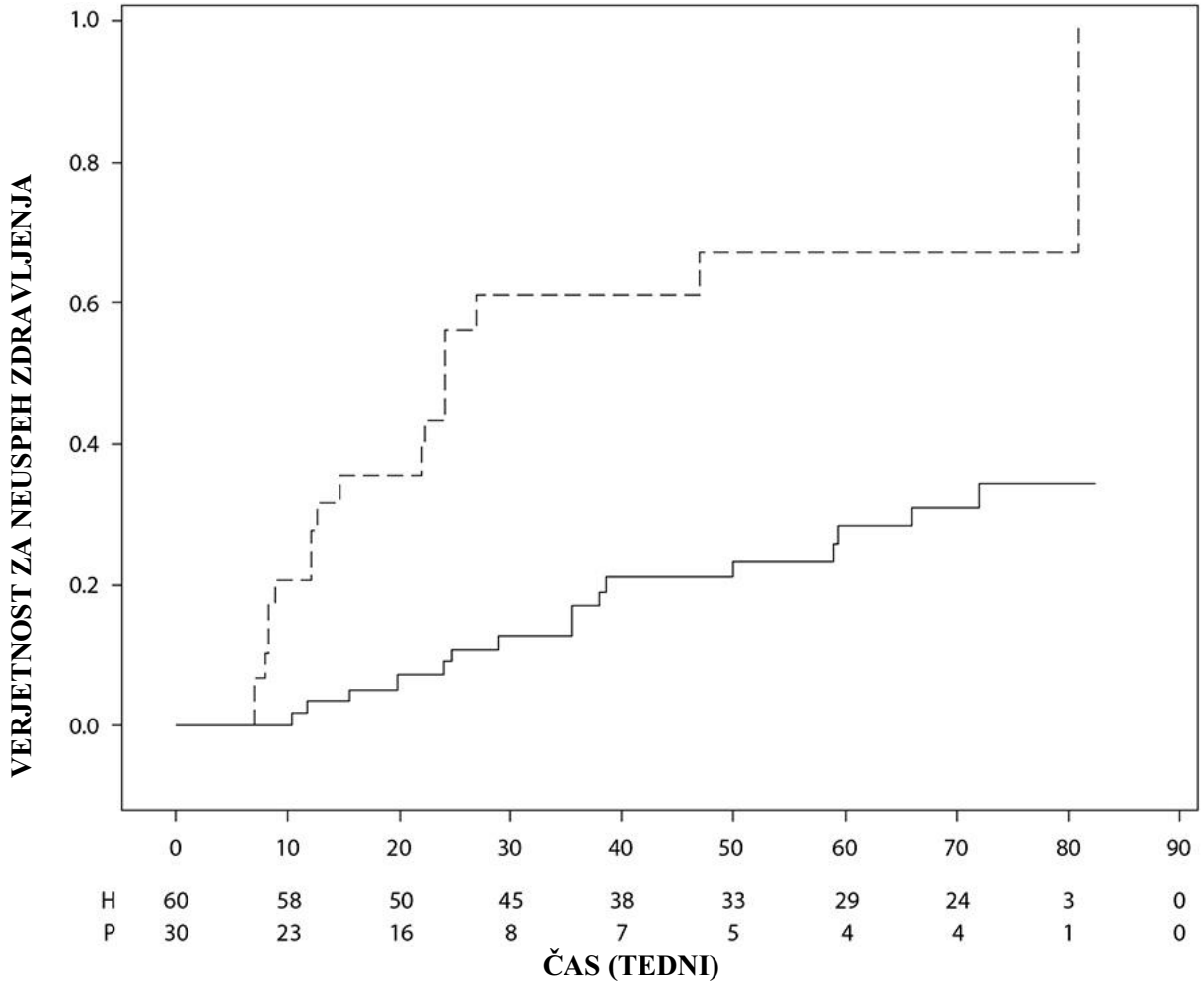
Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil "čas do neuspeha zdravljenja". Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja so bili poslabšanje ali vztrajno ne-izboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitev zdravljenja za daljše časovno obdobje.

Klinični odziv

Adalimumab je značilno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 2, $p < 0,0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna za bolnike, ki so se zdravili s placebom, medtem ko medianega časa do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh bolnikov. Adalimumab je značilno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti (HR = 0,25 [95 % IZ: 0,12, 0,49]).

Slika 2: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); H = HUMIRA (število rizičnih preiskovancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po uporabi 24 mg/m^2 (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti merjene od 20. do 48. tedna) med uporabo adalimumaba brez metotreksata 5,6 ± 5,6 µg/ml (koeficient variacije 102 %) in med uporabo z metotreksatom 10,9 ± 5,2 µg/ml (koeficient variacije 47,7 %).

Pri bolnikih s poliartikularnim JIA, starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg, ki so prejemali adalimumab v odmerku 24 mg/m^2, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja 6,0 ± 6,1 µg/ml (KV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 7,9 ± 5,6 µg/ml (KV 71,2 %) med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju 24 mg/m^2 (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) 8,8 ± 6,6 µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 11,8 ± 4,3 µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju adalimumaba 0,8 mg/kg (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pediatričnim bolnikom s kronično psoriazo v plakih, so bile povprečne koncentracije adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % KV).

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile 15,7 ± 6,6 µg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in 10,6 ± 6.1 µg/ml pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na njihovi randomizirani terapiji, so bile povprečne najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu 9,5 ± 5,6 µg/ml v skupini s standardnim odmerkom in 3,5 ± 2,2 µg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, tedensko) in 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, tedensko).

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)) je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 50 odziva (EC50) je bila 3 µg/ml (95% IZ: 1-6 µg/ml).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psoriazo v plakih sta bili za PASI 75 (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) in za PGA (PGA – Physician's Global Assessment) čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 µg/ml (95% IZ 0,4-47,6 in 1,9-10,5).

Odrasli

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata).

Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden 5 μg/ml.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 40 mg zdravila Humira 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 μg/ml. Polnilni odmerek 160 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 80 mg zdravila Humira 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 μg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 μg/ml.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 μg/ml.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UC, CD ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CD).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tistega, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven protiteles proti adalimumabu.

Okvara jeter ali ledvic

Zdravila Humira niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah Cynomolgus z odmerki 0,30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna napolnjena injekcijska brizga zdravila Humira se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 25 ºC za obdobje do 14 dni. Injekcijska brizga mora biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabi v 14 dneh, jo je potrebno zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Humira 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batno zaporko (bromobutilni kavčuk) in z iglo z varovalnim pokrovčkom (termoplastični elastomer).

Pakiranja:
- 2 napolnjeni injekcijski brizgi (0,2 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem, v pretisnem omotu.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/03/256/022

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8 September 2003
Datum zadnjega podaljšanja: 8 September 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,8 ml viala z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Humira je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Zdravilo Humira je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno (za učinkovitost monoterapije glejte poglavje 5.1). Študije z zdravilom Humira pri bolnikih, mlajših od 2 let, niso bile izvedene.

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje hude kronične psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih od 4. leta starosti, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapije.

Hidradenitis suppurativa (HS) pri mladostnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje aktivne zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (acne inversa) pri mladostnikih, starejših od 12 let, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko HS zdravljenje (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo in kortikosteroidom in/ali imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za tako zdravljenje.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in/ali 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali medicinske kontraindikacije za tako zdravljenje.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, starejših od 2 let, ki se niso ustrezno odzvali ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja, ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Humira mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Humira indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Humira, morajo dobiti posebno opozorilno kartico za bolnika.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo Humira lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem z zdravilom Humira je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila).

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. leta starosti

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih 2 leti in več, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Humira se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Humira pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
10 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila Humira pri bolnikih, starih manj kot 2 leti, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Artritis, povezan z entezitisom

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih 6 let in več, temelji na telesni masi (preglednica 2). Zdravilo Humira se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Humira pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Zdravila Humira niso preučevali pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih manj kot 6 let.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih s psoriazo v plakih, starih od 4 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 3). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 3. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg to < 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi odmerek 20 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku
≥ 30 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku

O neprekinjenem zdravljenju po 16. tednu je treba skrbno premisliti pri bolniku, ki se v tem obdobju ni odzval na zdravljenje.

Če je indicirano vnovično zdravljenje z zdravilom Humira, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljena.

Varnost zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih je bila ocenjena za povprečno obdobje 13 mesecev.

Zdravilo Humira ni namenjeno za uporabo pri otrocih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih (starejših od 12 let, ki tehtajo najmanj 30 kg)

Kliničnih študij z zdravilom Humira pri mladostnikih s HS ni.

Odmerjanje zdravila Humira pri teh bolnikih je bilo določeno na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, v obliki subkutane injekcije.

Pri mladostnikih z nezadostnim odzivom na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden je možno razmisliti o povečanju odmerka na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Med zdravljenjem z zdravilom Humira lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Humira bolnik vsak dan uporablja topikalno antiseptično čistilno sredstvo za čiščenje lezij HS.

Po 12 tednih je treba nadaljevanje zdravljenja pri bolniku, pri katerem v tem obdobju ni prišlo do izboljšanja, vnovič skrbno pretehtati.

Če je treba zdravljenje prekiniti, je možno zdravljenje z zdravilom Humira znova uvesti, kakor je primerno.

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično ovrednotiti (glejte podatke za odrasle bolnike v poglavju 5.1).

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 12 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 4). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Masa bolnika	**Začetni odmerek**	**Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu**
< 40 kg	• 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu	40 mg vsak drugi teden

Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se odmerek lahko poveča:
- < 40 kg: 20 mg vsak teden
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 12. tedna, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, starih manj kot 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, starih 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 5). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 5. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom

Masa bolnika	**Začetni odmerek**	**Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu***
< 40 kg	• 80 mg v 0. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) in • 40 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 40 mg injekcije)	• 40 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 160 mg v 0. tednu (apliciran v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) in • 80 mg v 2. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu)	• 80 mg vsak drugi teden

* Pediatrični bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo zdravilo Humira, naj nadaljujejo zdravljenje s svojim predpisanim vzdrževalnim odmerkom.

Če se bolnik v 8 tednih ne odzove na zdravljenje, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 6). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Izkušenj z zdravilom Humira pri zdravljenju uveitisa pri pediatričnih bolnikih, brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom ni.

Preglednica 6. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
< 30 kg	20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

Na začetku zdravljenja z zdravilom Humira se lahko pri bolnikih < 30 kg uporabi polnilni odmerek 40 mg in pri bolnikih ≥ 30 kg polnilni odmerek 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Klinični podatki o uporabi polnilnega odmerka zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni primerna.

Priporočljivo je, da se tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja ovrednotijo enkrat na leto (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Okvara ledvic in/ali jeter

Zdravilo Humira pri teh populacijah bolnikov še ni bila preskušena, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo Humira se uporablja kot subkutana injekcija. Podrobna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Humira je na voljo v drugih jakostih in oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom, da bi izboljšali sledljivost bioloških zdravil, morata biti ime in številka serije uporabljenega zdravila jasno zabeležena.

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF), so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena pljučna funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolnike je zato treba pred, med in po zdravljenju z zdravilom Humira natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom Humira se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane. Pred začetkom zdravljenja je treba tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Humira pretehtati pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi, in bolnikih, ki so potovali na območja, kjer obstaja veliko tveganje tuberkuloze ali endemičnih mikoz, npr. histoplazmoze, kokcidioidomikoze ali blastomikoze (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Humira pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati in opraviti morajo popolno diagnostično obravnavo. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Humira prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Humira je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira, so bile opisane resne okužbe, vključno s sepso, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb, npr. listerioza, legioneloza in pnevmocistična okužba.
Med drugimi resnimi okužbami, zabeleženimi v kliničnih preskušanjih, so bile pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno oceno bolnikove anamneze tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z ljudmi z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave (tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov) (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo in rezultate teh preiskav je priporočljivo vpisati v opozorilno kartico za bolnika. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabelih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Humira ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba korist in tveganje zdravljenja z zdravilom Humira zelo natančno pretehtati. Če sumite na latentno tuberkulozo, se posvetujte z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če ugotovite latentno tuberkulozo, morate pred uvedbo zdravila Humira začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Humira razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo kljub negativnemu testu za tuberkulozo in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju za tuberkulozo, so se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, pojavili primeri reaktivacije tuberkuloze. Nekaterim bolnikom, ki so bili uspešno zdravljeni zaradi aktivne tuberkuloze, se je med zdravljenjem z zdravilom Humira ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem z zdravilom Humira ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje telesne mase, nekoliko zvišano telesno temperaturo, ravnodušnost).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso pojavljale vedno, zato je v primerih njihovega nastanka prihajalo do zamud pri ustreznem zdravljenju, kar je včasih povzročilo smrt.

Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druge resne sistemske bolezni (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Humira nemudoma prekiniti. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega antimikotičnega zdravljena potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacijo hepatitisa B so opažali pri bolnikih, ki so dobivali antagonist TNF (vključno z zdravilom Humira) in ki so bili kronični nosilci virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki so pozitivni na okužbo s hepatitisom B, se priporoča posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje okužb s hepatitisom B.

Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Humira, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo zdravila Humira prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti TNF, z zdravilom Humira vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Humira pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega ali perifernega živčevja je potrebna previdnost; če se razvije katera od teh bolezni, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Humira. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

V kliničnih študijah so bile redke resne alergijske reakcije, povezane z zdravilom Humira. Z zdravilom Humira povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi zdravila Humira so prejeli poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Humira nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z zdravilom Humira, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih preizkušanj z antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejemali antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so ponavadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični limfom celic T. Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi zdravila Humira so se nekateri od hepatosplenoičnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesja. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in zdravila Humira. Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Humira, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih bi se zdravljenje z zdravilom Humira nadaljevalo po pojavu malignoma, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z zdravilom Humira pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Humira in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazo, ki so kdaj prejemali PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklovih celic pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF , vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, antagonista TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo zdravila Humira so poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo zdravila Humira pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Humira.

Cepljenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Humira, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični študiji z drugim antagonistom TNF so opažali poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali tudi pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Humira uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim do hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Humira kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Humira prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Humira lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z zdravilom Humira na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju z zdravilom Humira pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja z zdravilom Humira ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARDS (tj.anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem z zdravilom Humira potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z zdravilom Humira opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da zdravilo Humira ne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši

Pri bolnikih nad 65 let, ki so prejemali zdravilo Humira, je bila pogostost resnih okužb večja (3,7 %) kot pri tistih pod 65 let starosti (1,5 %). Nekateri so imeli smrtni izid. Posebna pozornost glede tveganja okužb je potrebna pri zdravljenju starejših.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

Pomožne snovi z znanim delovanjem

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 0,8 ml odmerek, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Humira so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so zdravilo Humira jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so jo jemali hkrati z metotreksatom. Če je bilo zdravilo Humira uporabljeno skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba zdravila Humira brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija zdravila Humira in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF”).

Kombinacija zdravila Humira in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF”).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi
Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira.

Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjmi defekti ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjim defektom ob rojstvu, je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1.31, 95 % interval zaupanja 0.38-4.52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1.14, 95 % interval zaupanja 0.31-4.16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1.10 (95 % interval zaupanja 0.45-2.73) z RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovo raziskave.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNFα, bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potrebno.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0.1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko razpoložljivost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Humira lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Humira ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Humira se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravilo Humira so raziskali pri 9506 bolnikih v kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. Kontrolirane klinične študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6089 bolnikov, ki so

med kontroliranim obdobjem dobivali zdravilo Humira, in 3801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, kontroliranim delom študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, je bil 5,9 % v skupini, ki je prejemala zdravilo Humira, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje so spontano poročali o okužbah (kot je nazofaringitis, okužba zgornjih dihal in sinusitis), reakcijah na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobolu in mišično-skeletni bolečini.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z zdravilom Humira. Antagonisti TNF, kot je Humira, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku. Poročali so tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženih pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov je osnovan na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja zdravila in razvršča neželene učinke po organskih sistemih in pogostnosti v preglednici 7, spodaj: zelo pogosti (≥1/10), pogosti (≥1/100 do <1/10), občasni (≥1/1.000 do <1/100), redki (≥1/10.000 do <1/1.000) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 7
Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepso, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vključno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe centralnega živčevja(vključno z virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokcidioidomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis[1)]
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	pogosti	karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom), benigni tumor
	občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), maligni melanom**
	redki	levkemija[1)]
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom[1)], karcinom Merklovih celic (nevroendokrini karcinom kože)[1)], Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza[1)], vaskulitis
	redki	anafilaksa[1)]
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokalemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipoastezijo), migrena, stisnenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki[1)], tremor, nevropatija
	redki	multipla skleroza, demielinizacijske bolezni (npr.optični nevritis, sindrom Guillain-Barré)[1)]
Očesne bolezni	pogosti	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis, vnetje veke, otekanje oči
	občasni	diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vertigo

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti	tahikardija
	občasni	miokardni infarkt[1)] aritmija kongestivno srčno popuščanje
	redki	zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	občasni	aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti	astma, dispneja, kašelj
	občasni	pljučni embolizem[1)], intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralna efuzija[1)]
	redki	pljučna fibroza.[1)]
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija[1)]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	vnetje žolčnika in holelitiaza, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina v krvi
	redki	hepatitis reaktivacija hepatitisa B[1)] avtoimunski hepatitis[1)]
	neznana pogostnost	odpoved jeter[1)]
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	pogosti	poslabšanje ali pojav psoriaze (vključno s palmoplantarno pustularno psoriazo)[1)], urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), lomljenje nohtov, čezmerno znojenje, alopecija[1)], srbenje,
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem[1)], sindrom Stevens-Johnson, angioedem[1)], kožni vaskulitis[1)]
		lihenoidna kožna reakcija[1)]
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa[1)]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom podoben lupusu[1)]
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	občasni	nikturija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranje)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	pogosti	bolečina v prsih, edemi, povišana telesna temperatura[1)]
	občasni	vnetje
Preiskave	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa[2)]
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

* Nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8
** Vključno pri odprtih podaljšanih študijah
[1)] Vključno s podatki spontanega poročanja
[2)] Povprečna sprememba telesne mase glede na izhodiščno vrednost v skupini z adalimumabom je znašala od 0,3 kg do 1,0 kg pri vseh indikacijah za odrasle, v primerjavi z od (minus) –0,4 kg do 0,4 kg v skupini s placebom, v obdobju zdravljenja 4–6 mesecev. Povečanje telesne mase za 5–6 kg je bilo opaženo tudi pri dolgoročni podaljšani študiji zdravila ob povprečni izpostavljenosti približno 1–2 leti, brez kontrolne skupine, še zlasti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Mehanizem tega učinka ni znan, vendar bi bil lahko povezan s protivnetnim učinkom adalimumaba.

Hidradenitis suppurativa

Varnostni profil za bolnike s HS, ki so bili vsak teden zdravljeni z zdravilom Humira, je v skladu z znanim varnostnim profilom zdravila Humira.

Uveitis

Varnostni profil za bolnike z uveitisom, ki so bili vsak drugi teden zdravljeni z zdravilom Humira, je v skladu z znanim varnostnim profilom zdravila Humira.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe na mestu injiciranja

V kontroliranih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 12,9 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Humira, in 7,2 % bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V kontroliranih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinusitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z zdravilom Humira.

Incidenca resnih okužb je bila 0,04 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdraviloHumira, in 0,03 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V kontroliranih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z zdravilom Humira so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušanji zdravila Humira zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazo v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let, niso opazili malignomov. Pri 93 pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so bili med preskušanjem zdravila Humira izpostavljeni 65,3 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušanji zdravila Humira izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V kontroliranih delih preskušanj, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet zdravila Humira pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spodilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opažali z deležem (95 % interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolnikov-let med 5291 bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov-let med 3444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95 % interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene odprte nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 3,3 leta s 6427 bolniki in prek 26439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1000 bolnikov-let.

V obdobju pomarketinške uporabe od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano zabeleženi delež malignomov približno 2,7 na 1000 bolnikov-let zdravljenja. Spontano ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1000 bolnikov-let zdravljenja(glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I−V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protijedrnih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov zdravila Humira in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN (Upper Limits of Normal – zgornja normalna meja) pojavilo pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 6,1 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT ≥ 3 x ULN se niso pojavila v preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 0,9 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT ≥ 3 x ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejemali imunosupresive ob začetku preskušanja.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s psoriazo v plakih in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do zvišanj ALT ≥ 3 x ULN ni prišlo v preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih.

V kontroliranih preskušanjih z zdravilom Humira (v začetnem odmerku 160 mg, ki mu sledi odmerek 80 mg v 2. tednu in potem 40 mg vsak teden z začetkom v 4. tednu) pri bolnikih s hidradenitis suppurativa in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 16 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih z zdravilom Humira (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri bolnikih z uveitisom, ki so trajala do 80 tednov, z mediano izpostavljenostjo 166,5 dni pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Humira in 105,0 dni pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranem preskušanjuh faze 3 z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (N = 93), kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (N = 31) in vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (N = 32), ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju z odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 63) ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 30), se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 1,1 % (1/93) bolnikov.

Bolniki z zvišanim ALT, ne glede na indikacijo v kliničnih preskušanjih, so bili asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnim zdravljenjem. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila poročali tako o jetrni odpovedi kot tudi o hudih boleznih jeter, ki lahko vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom, pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Crohnove bolezni pri odraslih so pri sočasni uporabi zdravila Humira in azatioprina/6-merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih in resnih z okužbo povezanih neželenih dogodkov kot pri zdravljenju samo z zdravilom Humira.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg, kar je približno 15-kraten priporočen odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-α), oznaka ATC: L04AB04.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z zdravilom Humira so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opažali hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi zdravila Humira se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje

tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Z zdravilom Humira zdravljenim bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z zdravilom Humira.
Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno z bistvenim zmanjšanjem ekspresije TNFα. Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli z revmatoidnim artritisom

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so zdravilo Humira ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost zdravila Humira za zdravljenje revmatoidnega artritisa so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg zdravilo Humira ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjeno 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg zdravila Humira v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do zelo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg zdravila Humira, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg zdravila Humira in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg zdravilo Humira/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Zdravljenja so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg zdravila Humira ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirana terapija z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden/metotreksat, monoterapija z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden.

Primarna končna točka v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarna končna točka v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarna končna točka študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in IV je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z zdavilom Humira, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 8.

Preglednica 8: Odziv po ACR v študijah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

Odziv	Študija revmatoidnega artritisa I[a]**		Študija revmatoidnega artritisa II[a]**		Študija revmatoidnega artritisa III[a]**	
	placebo/ MTX[c] n = 60	Zdravilo Humira[b]/ MTX[c] n = 63	placebo n = 110	Zdravilo Humira[b] n = 113	placebo/ MTX[c] n = 200	Zdravilo Humira[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	4,5 %	23,2 %

[a] Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih in študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih
[b] 40 mg zdravilo Humira vsak drugi teden
[c] MTX = metotreksat
**p < 0,01, zdravilo Humira v primerjavi s placebom;

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo (p < 0,001).

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so z zdravilom Humira zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z zdravilom Humira in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z zdravilom Humira, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 9).

Preglednica 9: Odzivi ACR v študiji revmatoidnega artritisa V (odstotek bolnikov)

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

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 102 bolnika (60,0 %) sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP) < 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z zdravilom Humira/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Humira v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z zdravilom Humira in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z zdravilom Humira ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$). Od 342 oseb, ki so bile od začetka randomizirane na monoterapijo z zdravilom Humira ali kombinirano zdravljenje z zdravilom Humira/metotreksat in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z zdravilom Humira. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali zdravilo Humira, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene ("Total Sharp Score (TSS)") in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 10) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III, se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg z zdravilom Humira vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 10: Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III

	placebo/ MTX[a]	Zdravilo Humira/MTX 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX-Zdravilo Humira/MTX (95 % interval zaupanja[b])	vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Ocena ZSŠ[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a]metotreksat
[b]95 % intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in zdravilom Humira
[c]na podlagi analize rangov
[d]zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 11).

Preglednica 11: Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

Odziv	MTX n = 257 (95 % interval zaupanja)	Zdravilo Humira n = 274 (95 % interval zaupanja)	Zdravilo Humira/MTX n = 268 (95 % interval zaupanja)	vrednost p[a]	vrednost P[b]	vrednost P[c]
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z zdravilom Humira in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemali monoterapijo z

metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, p < 0,001) ali monoterapijo z zdravilom Humira (50,7 %, p < 0,002, oz. 44,5 %, p < 0,001).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z zdravilom Humira in kombinacijo zdravila Humira/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31,3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami zdravila Humira izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (*Short Form Health Survey*) za vse odmerke/sheme zdravila Humira v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Izboljšanje kvalitete življenja se je ocenjevalo do 156. tedna (36. meseca). V tem času se je izboljšanje tudi ohranjalo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z zdravilom Humira in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj (p < 0,001) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z zdravilom Humira; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Psoriaza v plakih pri odraslih bolnikih

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah pri odraslih bolnikih s kronično psoriazo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze PASI ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psoriazi I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost zdravila Humira so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih s sočasno psoriazo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psoriazi III).

Študija pri psoriazi I (REVEAL) je ocenila 1212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so v odprti študiji dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv PASI ≥ 75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden ali placebo. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena PGA pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psoriazi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg zdravila Humira in potem 40 mg vsak drugi teden (začenši en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo zdravila Humira in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI ≥ 50, odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psoriaze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so zdravilo Humira prejemali vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psoriazi I in II je bil primarna končna točka delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 12 in 13).

Preglednica 12: Študija pri psoriazi I (REVEAL)
Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 398 n (%)	**Zdravilo Humira 40 mg vsak 2. teden n = 814 n (%)**
PASI ≥ 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.
[b] $p < 0,001$, zdravilo Humira v primerjavi s placebom

Preglednica 13: Študija pri psoriazi II (CHAMPION)
Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 53 n (%)	**metotreksat n = 110 n (%)**	**Zdravilo Humira 40 mg vsak 2. teden 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: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]

[a] $p < 0,001$ zdravilo Humira v primerjavi s placebom
[b] $p < 0,001$ zdravilo Humira v primerjavi z metotreksatom
[c] $p < 0,01$ zdravilo Humira v primerjavi s placebom
[d] $p < 0,05$ zdravilo Humira v primerjavi z metotreksatom

V študiji pri psoriazi I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5 % bolnikov, ki so še naprej dobivali zdravilo Humira ($p < 0,001$). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšanim odprtim preskušanjem, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriaze I prejemalo stalno zdravljenje z zdravilom Humira 52 tednov ter so zdravljenje z zdravilom Humira nadaljevali v

odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih učinkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriaze sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psoriaze (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Značilno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life Quality Index). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. oziroma 24. tednu doseglo 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerek povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih in psoriazo na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg zdravila Humira, ki mu je sledil 40 mg odmerek ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) naslednjih 16 tednov. V 16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejemali zdravilo Humira, doseglo PGA ‘’čisto’’ ali ‘’skoraj čisto’’ za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [P = 0.014]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg zdravila Humira, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z zdravilom Humira dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F – Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 14). Zdravilo Humira je pokazalo terapevtsko korist pri bolnikih s psoriazo nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 14: Študija pri psoriazi IV
Rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Končna točka	16. teden Kontrolirana s placebom		26. teden Kontrolirana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo N = 108	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 109	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 80

≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisto/minimalno in ≥ izboljšanje za dve stopnji (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, zdravilo Humira v primerjavi s placebom					

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, je prišlo do statistično značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih s placebom in v odprti podaljšani študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa (HS), ki imajo intoleranco, kontraindikacijo ali se ne odzovejo zadovoljivo pri vsaj 3-mesečnem preskušanju sistemske antibiotične terapije. Bolniki v študijah HS-I in HS-II imajo po Hurleyevi razvrstitvi bolezen v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali inflamatornimi noduli.

V študiji HS-I (PIONEER I) je bilo ocenjenih 307 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejemali placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. Sočasno jemanje antibiotikov med trajanjem študije ni bilo dovoljeno. Po 12 tednih terapije so bolnike, ki so prejemali zdravilo Humira v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (zdravilo Humira 40 mg vsak teden, zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak teden.

V študiji HS-II (PIONEER II) je bilo ocenjenih 326 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. 19,3 % bolnikov je nadaljevalo izhodiščno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Po 12 tednih terapije so bolnike, ki so prejemali zdravilo Humira v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (zdravilo Humira 40 mg vsak teden, zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, v kateri so prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak teden. Povprečna izpostavljenost v celotni populaciji z adalimumabom je bila 762 dni. Tekom vseh treh študij so bolniki dnevno uporabljali topikalno antiseptično čistilno tekočino.

Klinični odziv

Zmanjšanje inflamatornih lezij in preprečevanje poslabšanja abscesov in fistul z izcedkom so ocenili z rezultatom kliničnega odziva pri hidradenitis suppurativa (HiSCR - Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; najmanj 50 % zmanjšanje skupnega števila abscesov in inflamatornih nodulov brez povečanja števila abscesov in fistul z izcedkom glede na izhodiščno število). Zmanjšanje bolečine, povezane s HS, so ocenili s pomočjo numeričme ocenjevalne lestvice pri bolnikih, ki so imeli pri vključitvi v študijo izhodiščni rezultat 3 ali več na 11-stopenjski numerični ocenjevalni lestvici.

V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejemali zdravilo Humira, doseglo klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo. V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov v študiji HS-II občutil klinično pomembno zmanjšanje bolečine na koži, povezane s HS (glejte preglednico 15). Bolniki, zdravljeni z zdravilom Humira, so imeli signifikantno zmanjšanje tveganja novega izbruha bolezni v začetnih 12 tednih zdravljenja.

Preglednica 15: Rezultati učinkovitosti v 12. tednu, HS študiji I in II

	Študija HS I		Študija HS II	
	placebo	**Humira 40 mg vsak teden**	**placebo**	**Humira 40 mg vsak teden**
klinični odziv pri hidradenitis suppurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥30 % zmanjšanje bolečine na koži[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, zdravilo Humira v primerjavi s placebom

[a] Med vsemi randomiziranimi bolniki.

[b] Med bolniki z izhodiščnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži.

Zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak teden signifikantno zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejemala placebo, je v primerjevi s tistimi, ki so bili v skupini z zdravilom Humira, v prvih 12 tednih študije HS-I in HS-II, doživelo poslabšanje abscesov (23,0 % v primerjavi z 11,4 %, v tem zaporedju) in fistul z izcedkom (30,0 % v primerjavi s 13,9 %, v tem zaporedju).

Večja izboljšanja v 12. tednu glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom so bila prikazana v kakovosti življenja, povezani s koži specifičnim zdravjem, merjena z dermatološkim indeksom kakovosti življenja ("Dermatology life quality index" (DLQI), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenim z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom ("Treatment Satisfaction Questionnaire - medication" (TSQM), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 ("Short Form Health Survey" (SF 36) v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na zdravilo Humira v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Humira vsak teden kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glejte preglednico 16).

Preglednica 16: Delež bolnikov[a], ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)[b] v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja v 12. tednu po jemanju zdravila Humira vsak teden

	Placebo (ukinitev zdravljenja) N = 73	**Humira 40 mg vsak drugi teden N = 70**	**Humira 40 mg vsak teden N = 70**
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] Bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg Humira po 12. tednih zdravljenja.

[b] Bolniki, ki izpolnjujejo merila, določena v protokolu za izgubo odziva ali brez izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so še šteli pod bolnike brez odgovora ("nonresponders").

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na zdravilo Humira v odmerku 40 mg v 12. tednu, in ki so prejemali neprekinjeno tedensko terapijo Humira, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 % in v 96. tednu 65,1 %. Dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg na teden, ki je trajalo 96 tednov, ni dalo nobenih novih ugotovitev o varnosti.

Med bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravilom Humira ukinjeno v 12. tednu v študijah HS-I in HS-II, se je po ponovni uvedbi zdravila Humira 40 mg enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen pri odraslih

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ovrednostili pri preko 1500 bolnikih z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 220 in ≤ 450) v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji. Dovoljeni so bili sočasni stabilni odmerki aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev in 80 % bolnikov je nadaljevalo z dobivanjem vsaj enega od teh zdravil.

Indukcija klinične remisije (definirane kot CDAI < 150) je bila ovrednotena v dveh študijah, študija Crohnove bolezni I (CLASSIC I) in študija Crohnove bolezni II (GAIN). V študiji Crohnove bolezni I je bilo 299 bolnikov, ki še niso prejemali antagonistov TNF, randomiziranih v eno od štirih skupin; placebo v 0. in 2. tednu, 160 mg zdravila Humira v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu, 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu in 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu. V študiji Crohnove bolezni II je bilo 325 bolnikov, ki so postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab, randomiziranih, da so prejeli ali 160 mg zdravila Humira v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu ali placebo v 0. in 2. tednu. Bolniki, ki se prvič niso odzvali, so bili izključeni iz študij in torej niso bili nadaljnje ovrednoteni.

Vzdrževanje klinične remisije so ovrednotili v študiji Crohnove bolezni III (CHARM). V tej študiji je 854 bolnikov odprto prejelo 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo celo trajanje študije 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (zmanjšanje CDAI ≥ 70) v 4. tednu so preučili in analizirali ločeno od tistih brez kliničnega odziva v 4. tednu. Postopno zmanjšanje odmerka kortikosteroidov je bilo dovoljeno po 8. tednu.

Stopnje indukcije remisije in odziva v študiji Crohnove bolezni I in študiji Crohnove bolezni II so prikazane v preglednici 17.

Preglednica 17
Indukcija klinične remisije in odziv
(Odstotek bolnikov)

	Študija Crohnove bolezni I: bolniki, ki še niso prejemali infliksimaba			**Študija Crohnove bolezni II: bolniki, ki so že prejemali infliksimab**	
	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. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**
Vse p-vrednosti so parne primerjave razmerja zdravila Humira *proti* placebu * p < 0,001 ** p < 0,01					

Podobne stopnje remisije so opazili za 160/80 mg in 80/40 mg indukcijski režim v 8. tednu. Neželeni učinki so bili pogostejši v skupini 160/80 mg.

V študiji Crohnove bolezni III je bilo v 4. tednu 58 % (499/854) bolnikov klinično odzivnih in so bili ocenjeni v primarni analizi. Od teh s kliničnim odzivom v 4. tednu jih je bilo 48 % prej izpostavljenih drugim antagonistom TNF. Stopnje vzdrževanja remisije in odziva so prikazani v preglednici 18. Rezultati klinične remisije so ostali relativno konstantni ne glede na prejšnjo izpostavljenost antagonistom TNF.

Z boleznijo povezane hospitalizacije in kirurški posegi so bili statistično pomembno zmanjšani pri adalimumabu v primerjavi s placebom v 56. tednu.

Preglednica 18 Vzdrževanje klinične remisije in odziv (Odstotek bolnikov)			
	Placebo	**Humira 40 mg vsak drugi teden**	**Humira 40 mg vsak teden**
26. teden	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov ≥ 90 dni[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	**N = 170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov ≥ 90 dni[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**
* p < 0,001 za parne primerjave razmerij Humire *proti* placebu ** p < 0,02 za parne primerjave razmerij Humire *proti* placebu [a] Od teh, ki so dobivali kortikosteroide ob začetku			

Med bolniki, ki se v 4. tednu niso odzvali, se je 43 % bolnikov na vzdrževalnem odmerku zdravila Humira odzvalo do 12. tedna, v primerjavi s 30 % bolnikov na placebu. Ti rezultati nakazujejo, da nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, koristi nadaljevanje vzdrževalnega zdravljenja do 12. tedna. Nadaljevanje zdravljenja po 12. tednu ni pokazalo pomembno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

117/276 bolnikov iz študije Crohnove bolezni I in 272/777 bolnikov iz študij Crohnove bolezni II in III so spremljali vsaj 3 leta odprtega zdravljenja z adalimumabom. 88 bolnikov iz študije Crohnove bolezni I in 189 bolnikov iz študij Crohnove bolezni II in III je bilo še naprej v klinični remisiji. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 oz. 233 bolnikih.

<u>*Kakovost življenja*</u>

V študiji Crohnove bolezni I in študij Crohnove bolezni II je bilo v 4. tednu doseženo statistično pomembno izboljšanje skupnega rezultata za bolezen specifičnega vprašalnika za vnetno bolezen črevesa (IBDQ-inflammatory bowel disease questionanaire-) pri bolnikih, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 80/40 mg in 160/80 mg v primerjavi s placebom. To je bilo vidno tudi v 26. in 56. tednu študije Crohnove bolezni III v vseh skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebo skupino.

Uveitis pri odraslih

Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja en teden po začetnem odmerku. Sočasni stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski standardizirani odmerek prednizona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z inaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah ´čas do neuspeha zdravljenja´. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Bolniki, ki so zaključili študiji UV I in UV II, so bili primerni za vključitev v nenadzorovano, dolgoročno, podaljšano študijo, s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolnikom je bilo dovoljeno prejemati zdravilo v preskušanju tudi po 78. tednu, dokler niso imeli dostopa do zdravila Humira.

Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (glejte preglednico 19). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek zdravila Humira na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebu (glejte sliko 1).

Preglednica 19
Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza **Zdravljenje**	**N**	**Neuspeh** **N (%)**	**Srednji čas do neuspeha (meseci)**	**HR[a]**	**IZ 95 % za HR[a]**	***P* Vrednost**[b]
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

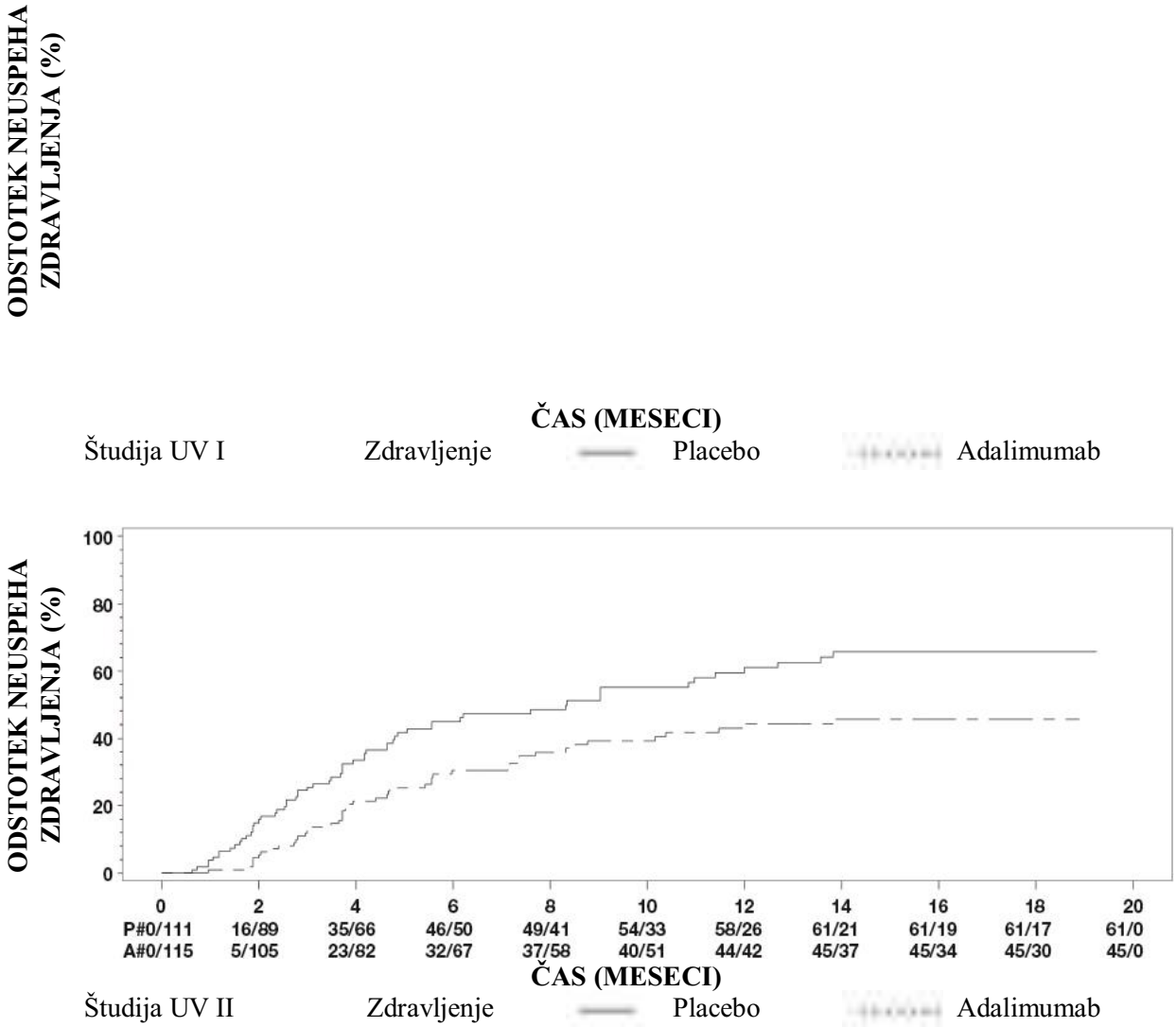
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja, so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

[a] HR adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.

[b] 2-stranska vrednost p testa log-rank.

[c] NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preiskovancev je imelo dogodek.

Slika 1: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednem (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)



Opomba: P# = placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = HUMIRA (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede številk v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zapletov, sekundarno ob diabetični retinopatiji zaradi kirurškega posega sive mrene ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78. tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore $\leq$ 0,5+, motnost steklovine $\leq$ 0,5+) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku $\leq$ 7,5 mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % očeh v 78. tednu. Podatki, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov in 8 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravil, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist zdravila Humira za večino podrezultatov s statistično značilno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist zdravila Humira v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Med bolniki s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let, so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 15,8 % (27/171) bolnikov, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 25,6 % (22/86) bolnikov, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 5,9 % (5/85) bolnikov. Med bolniki s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 let ali 4 leta in več in so tehtali <15 kg, so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 7 % (1/15) bolnikov, en bolnik je sočasno prejemal metotreksat.

Pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 10,9 % (5/46) bolnikov, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 13,6 % (3/22) bolnikov, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 8,3 % (2/24) bolnikov.

Pri bolnikih v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III so v obdobju od 6 do 12 mesecev ob različnih časih večkrat določali protitelesa proti adalimumabu. V preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so protitelesa proti adalimumabu odkrili pri 5,5 % (58/1053) bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,5 % (2/370) bolnikov, ki so dobivali placebo. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 12,4 %, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 0,6 %.

Pri pediatričnih bolnikih s psoriazo so bila protitelesa proti adalimumabu odkrita pri 5/38 oseb (13 %), ki so bile zdravljene z monoterapijo adalimumaba 0,8 mg/kg.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo so bila protitelesa proti adalimumabu odkrita pri 77/920 oseb (8,4 %), ki so bile zdravljene z monoterapijo adalimumaba.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, ki so prejemali dolgotrajno monoterapijo z adalimumabom in so sodelovali v študiji prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja, je bil delež protiteles proti adalimumabu po ponovnem zdravljenju (11 od 482 bolnikov; 2,3 %) podoben kot pred prenehanjem uporabe (11 od 590 bolnikov; 1,9 %).

Delež pediatričnih bolnikov z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab in razvili protitelesa proti adalimumabu, je bil 3,3 %.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so identificirali protitelesa proti adalimumabu pri 7 od 269 bolnikov (2,6 %).

Pri bolnikih z neinfekcijskim uveitisom so bila protitelesa proti adalimumabu odkrita pri 4,8 % (12/249) bolnikov, ki so jih zdravili z adalimumabom.

Delež pediatričnih bolnikov z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab in razvili protitelesa proti adalimumabu, je bil 3 %.

Ker so analize imunogenosti specifične za posamezno zdravilo, primerjava z deleži protiteles pri drugih zdravilih ne pride v poštev.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v dveh študijah (pJIA I in II) pri otrocih z aktivnim poliartikularnim ali poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, z različnimi tipi začetka JIA (najpogosteje negativen revmatoidni faktor ali pozitiven poliartritis in razširjen oligoartritis).

pJIA I

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v multicentrični randomizirani dvojno slepi študiji vzporednih skupin pri 171 otrocih (starih od 4 do 17 let) s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom. V odprti uvajalni fazi so bolnike stratificirali v dve skupini: zdravljene z metotreksatom in zdravljene brez metotreksata. Bolniki v stratumu brez metotreksata le-tega sploh še niso dobivali ali so ga nehali dobivati vsaj dva tedna pred uporabo raziskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in/ali prednizona (≤ 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) zdravilo Humira vsak drugi teden. Preglednica 20 prikazuje porazdelitev bolnikov po starosti ter najmanjšem, srednjem in največjem odmerku, prejetem med odprto uvajalno fazo.

Preglednica 20
Porazdelitev bolnikov po starosti in odmerku adalimumaba, ki so ga dobivali med odprto uvajalno fazo

Starostna skupina	Izhodiščno število bolnikov n (%)	Najmanjši, srednji in največji odmerek
4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
13 do 17 let	69 (40,4)	25, 40 in 40 mg

Bolniki, ki so 16. teden dosegli odziv »Paediatric ACR« 30, so bili primerni za randomizacijo v dvojno slepo fazo in so nadaljnjih 32 tednov ali do zagona bolezni vsak drugi teden dobili zdravilo Humira 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) ali placebo. Merila zagona bolezni so bila opredeljena kot poslabšanje ≥ 3 od 6 osnovnih meril »Paediatric ACR« za ≥ 30 % v primerjavi z izhodiščem, ≥ 2 aktivna sklepa in izboljšanje ne več kot 1 od 6 meril za > 30 %. Po 32 tednih ali v primeru zagona bolezni so bili bolniki primerni za vključitev v odprto podaljšano fazo.

Preglednica 21
Odzivi »Ped ACR« 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum	Metotreksat		Brez metotreksata	
Faza				
Odprta uvajalna faza 16 tednov				
Odziv »Ped ACR« 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultati učinkovitosti				
Dvojno slepa 32 tednov	Zdravilo Humira / MTX (n = 38)	Placebo / MTX (n = 37)	Zdravilo Humira (n = 30)	Placebo (n = 28)
Zagon bolezni na koncu 32-tedenskega obdobja[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Srednji čas do zagona bolezni	> 32 tednov	20 tednov	> 32 tednov	14 tednov

[a] Odzivi »Ped ACR« 30/50/70 so bili 48. teden značilno večji kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Med bolniki, ki so se odzvali 16. teden (n = 144), so se odzivi »Paediatric ACR« 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do šest let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali zdravilo Humira. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preiskovancev, od tega 11 iz izhodiščne starostne skupine od 4 do 12 let in 8 iz izhodiščne starostne skupine od 13 do 17 let.

Celotni odzivi so bili med zdravljenjem s kombinacijo zdravila Humira in metotreksata na splošno boljši in pri manj bolnikih so se pojavila protitelesa kot med zdravljenjem samo z zdravilom Humira. Z upoštevanjem teh ugotovitev je zdravilo Humira priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, za katere uporaba metotreksata ni primerna (glejte poglavje 4.2).

pJIA II

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v odprti, multicentrični študiji pri 32 otrocih (starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg) z zmernim do zelo aktivnim poliartikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejemali zdravilo Humira v odmerku 24 mg/m^2 telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkraten odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSPVZ.

12. teden je bil odziv PedACR30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preiskovancev s PedACR50/70/90 so bili 12. teden 90,3 %/61,3 %/38,7 % in 24. teden 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Med tistimi, ki so se odzvali (Paediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejemali zdravilo Humira. Vsega skupaj je bilo 60 tednov ali več zdravljenih 20 preiskovancev.

Artritis, povezan z entezitisom

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitisom. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje bodisi 24 mg/m^2 telesne površine zdravila Humira do največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno

slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejemali 24 mg/m^2 telesne površine zdravila Humira do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim zmanjšanjem za -62,6 % (mediana sprememba -88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejemala zdravilo Humira v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejemala placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu pri 26 od 31 (84 %) bolnikov, ki so ostali v študiji in ki so prejemali zdravilo Humira. Čeprav ni statistično značilno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Paediatric ARC 50 in Paediatric ARC 70.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost zdravila Humira je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 114 pediatričnih bolnikov od 4. leta starosti, s hudo kronično psoriazo v plakih (definirano z zdravnikovo globalno oceno (PGA – Physician's Global Assessment) ≥ 4 ali > 20 % zajete telesne površine ali > 10 % zajete telesne površine z zelo grobimi lezijami ali indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 ali ≥ 10 s klinično pomembnim zajetjem obraza, genitalij ali dlani/stopal), ki ni bila ustrezno nadzorovana s topikalnim zdravljenjem in helioterapijo ali fototerapijo.

Bolniki so prejemali zdravilo Humira v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1 – 0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 22: Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

	MTX[a] N = 37	Humira 0,8 mg/kg vsak drugi teden N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisto/minimalno[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = metotreksat [b] P = 0,027, Humira 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX [c] P = 0,083, Humira 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX		

Bolniki, ki so dosegli PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, so bili z zdravljenja odpuščeni in spremljani do 36 tednov glede izgube nadzora nad boleznijo (tj. poslabšanje PGA za najmanj 2 stopnji). Bolniki so bili nato znova zdravljeni z adalimumabom v odmerku 0,8 mg/kg vsak drugi teden še nadaljnjih 16 tednov, pri čemer so bile opažene stopnje odziva podobne kot v prejšnjem dvojno slepem obdobju: odziv PASI 75 pri 78,9 % (15 od 19 oseb) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 oseb).

V odprtem obdobju študije so se odzivi PASI 75 in PGA čisto ali minimalno ohranili še do dodatnih 52 tednov brez novih varnostnih ugotovitev.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Kliničnih študij z zdravilom Humira pri mladostnikih s HS ni. Učinkovitost adalimumaba za zdravljenje mladostnikov s HS je napovedana na podlagi dokazane učinkovitosti in razmerja med izpostavljenostjo in odzivom pri odraslih bolnikih s HS ter verjetnosti, da so potek bolezni, patofiziologija in učinek zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolnikih pri enaki ravni izpostavljenosti. Varnost priporočenega odmerka adalimumaba pri populaciji mladostnikov s HS temelji na varnostnem profilu indikacij adalimumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih pri podobnih ali pogostejših odmerkih (glejte poglavje 5.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je bilo ocenjeno v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 mg ali ≥ 40 mg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD) definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi bolniki so nezaslepljeno prejeli indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na njihovo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu bolniki z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu bolniki z < 40 kg.

V 4. tednu so bili bolniki glede na njihovo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju1:1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 23.

Preglednica 23
Vzdrževalni režim

Masa bolnika	**Majhni odmerek**	**Standardni odmerek**
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

<u>*Rezultati učinkovitosti*</u>

Primarni cilj študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10.

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 24. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 25.

Preglednica 24
Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih
PCDAI klinična remisija in odziv

	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 93	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 95**	**P vrednost***
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038
*p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku			

Preglednica 25 Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden**	**P vrednost[1]**
Prenehanje s kortikosteroidi	**N = 33**	**N = 38**	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303
[1]p vrednost za primerjavo. [2]Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno v 26. tednu ali po njem po raziskovalčevi diskreciji, če je bolnik izpolnjeval kriterije kliničnega odziva. [3]definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije, na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku			

V obeh skupinah so opazili so statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kvalitete življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 93 pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 17 let, z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno od 2 do 3 točk, potrjeno s centralno odčitano endoskopijo), ki so imeli nezadosten odziv ali intoleranco na konvencionalno zdravljenje. Približno 16 % bolnikov v študiji je imelo neuspešno predhodno zdravljenje z zaviralci TNF. Bolnikom, ki so ob vključitvi v študijo prejemali kortikosteroide, je bilo po 4. tednu dovoljeno postopno zmanjševanje zdravljenja s kortikosteroidi.

V indukcijskem obdobju študije so randomizirali 77 bolnikov v razmerju 3 : 2, tako da so prejemali dvojno slepo zdravljenje z zdravilom Humira z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. Obe skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu. Po spremembi zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejemalo zdravljenje z zdravilom Humira z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.

V 8. tednu so 62 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po delni oceni Mayo (PMS – Partial Mayo Score; opredeljen kot zmanjšanje PMS $\geq$ 2 točki in $\geq$ 30 % glede na izhodišče), uravnoteženo randomizirali tako, da so prejemali dvojno slepo vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Humira z odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (VT) ali z vzdrževalnim odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (VDT). Pred spremembo zasnove študije so 12 dodatnih bolnikov, ki

so dosegli klinični odziv po PMS, randomizirali tako, da so prejemali placebo, niso pa jih vključili v potrditveno analizo učinkovitosti.

Zagon bolezni je bil opredeljen kot povečanje PMS za najmanj 3 točke (za bolnike s PMS od 0 do 2 v 8. tednu), najmanj 2 točki (za bolnike s PMS od 3 do 4 v 8. tednu) ali najmanj 1 točko (za bolnike s PMS od 5 do 6 v 8. tednu).

Bolnike, ki so dosegli merila za zagon bolezni v 12. tednu ali pozneje, so randomizirali tako, da so prejeli ponovni začetni odmerek 2,4 mg/kg (največ 160 mg) ali odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) ter potem še naprej prejemali svoj določeni vzdrževalni režim odmerjanja.

Rezultati učinkovitosti

Soprimarna opazovana izida v študiji sta bila klinična remisija po PMS (opredeljena kot PMS ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 8. tednu in klinična remisija po FMS (Full Mayo Score – popolna ocena Mayo) (opredeljena kot ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 52. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv po PMS v 8. tednu.

Stopnje klinične remisije po PMS v 8. tednu pri bolnikih v vsaki od skupin z dvojno slepim indukcijskim zdravljenjem z zdravilom Humira so predstavljene v preglednici 26.

Preglednica 26: Klinična remisija po PMS v 8. tednu

	Humira[a] **Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu** N = 30	**Humira[b, c]** **Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu** N = 47
Klinična remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu [b] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu [c] Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom zdravila Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanega izida		

V 52. tednu so pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg), ocenili klinično remisijo po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinični odziv po FMS (opredeljen kot zmanjšanje ocene Mayo ≥ 3 točke in ≥ 30 % glede na izhodišče) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, sluznično celjenje (opredeljeno kot endoskopsko podoceno Mayo ≤ 1) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinično remisijo po FMS pri bolnikih z remisijo v 8. tednu in delež udeležencev z remisijo brez kortikosteroidov po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu (preglednica 27).

Preglednica 27: Rezultati učinkovitosti v 52. tednu

	Humira[a] Največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	**Humira[b] Največ 40 mg vsak teden** N = 31
Klinična remisija pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinični odziv pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Sluznično celjenje pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinična remisija pri bolnikih z remisijo po PMS v 8. tednu	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija brez kortikosteroidov pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden [b] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden [c] Pri bolnikih, ki so ob izhodišču sočasno prejemali kortikosteroide Opomba: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih izidov v 52. tednu		

Dodatni eksploracijski opazovani izidi učinkovitosti so zajemali klinični odziv po kazalniku aktivnosti ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (opredeljen kot zmanjšanje kazalnika PUCAI ≥ 20 točk glede na izhodišče) in klinično remisijo po kazalniku PUCAI (opredeljena kot zmanjšanje kazalnika PUCAI < 10) v 8. tednu in 52. tednu (preglednica 28).

Preglednica 28: Rezultati eksploracijskih opazovanih izidov po kazalniku PUCAI

	8. teden	
	Humira[a] Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu N = 30	**Humira[b,c] Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu** N = 47
Klinična remisija po PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinični odziv po PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. teden	
	Humira[d] Največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	**Humira[e] Največ 40 mg vsak teden** N = 31
Klinična remisija po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinični odziv po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu		

[b] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu
[c] Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom zdravila Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu
[d] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden
[e] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden
Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu
Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanih izidov
Opomba 3: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih izidov v 52. tednu

Od bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, ki so med vzdrževalnim obdobjem prejeli ponovno zdravljenje z začetnim odmerkom, sta 2/6 (33 %) dosegla klinični odziv po FMS v 52. tednu.

Kakovost življenja

V skupinah, zdravljenih z zdravilom Humira, so klinično pomembna izboljšanja glede na izhodišče opažali z vprašalnikom IMPACT III in vprašalnikom za negovalce o zmanjšanju delovne storilnosti in dejavnosti (WPAI – Work Productivity and Activity Impairment).

Klinično pomembna povečanja (izboljšanje) hitrosti rasti glede na izhodišče so opažali pri skupinah, zdravljenih z adalimumabom, klinično pomembna povečanja (izboljšanje) indeksa telesne mase glede na izhodišče so opažali pri preiskovancih, ki so prejemali visoki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

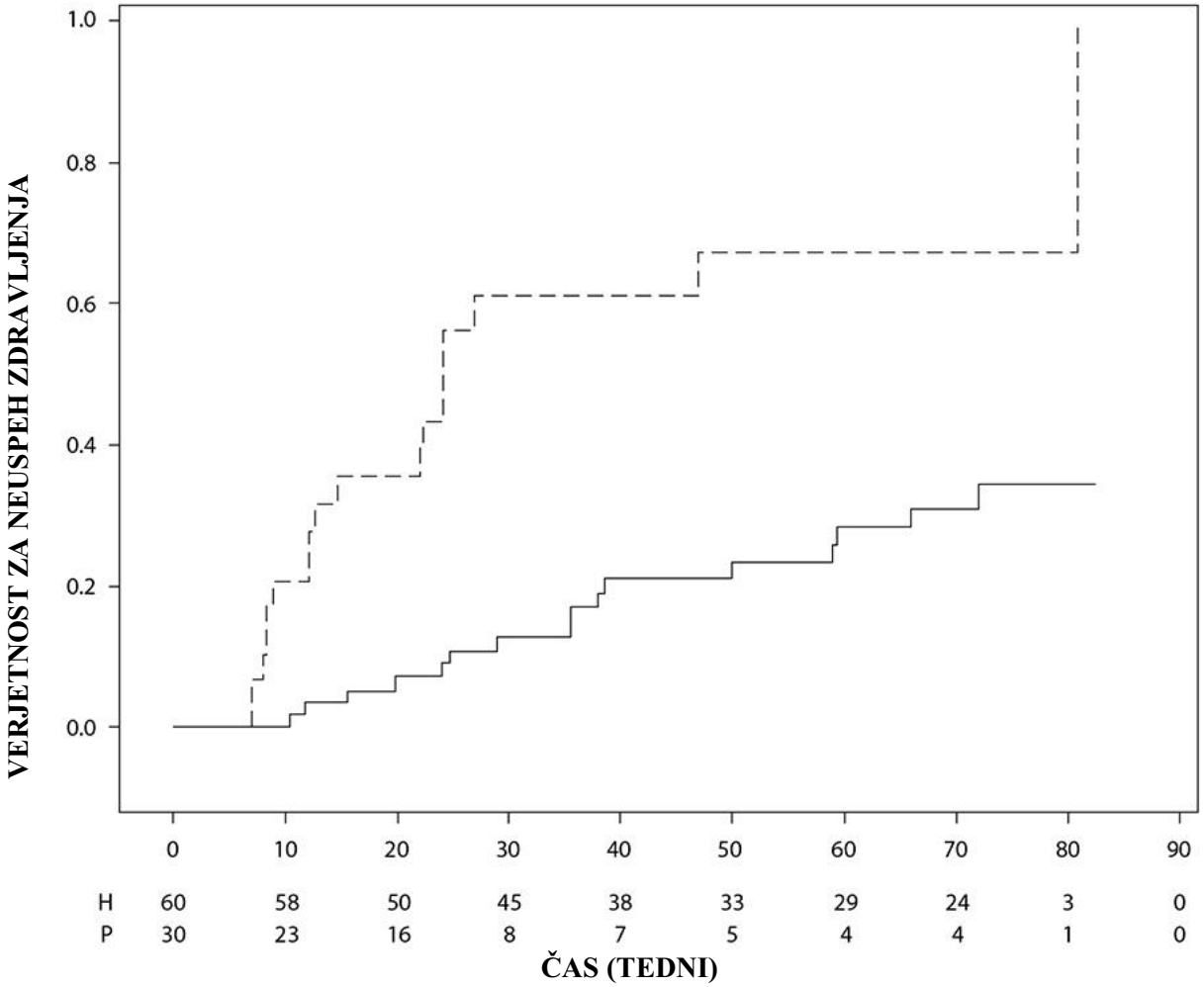
Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil "čas do neuspeha zdravljenja". Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja so bili poslabšanje ali vztrajno ne-izboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitev zdravljenja za daljše časovno obdobje.

Klinični odziv

Adalimumab je značilno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 2, $p < 0,0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna za bolnike, ki so se zdravili s placebom, medtem ko medianega časa do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh bolnikov. Adalimumab je značilno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti (HR = 0,25 [95 % IZ: 0,12; 0,49]).

Slika 2: Kaplan-Meierjeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); H = HUMIRA (število rizičnih preiskovancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po uporabi 24 mg/m^2 (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA), ki so bili stari od 4 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti merjene od 20. do 48. tedna) med uporabo adalimumaba brez metotreksata 5,6 ± 5,6 µg/ml (koeficient variacije 102 %) in med uporabo z metotreksatom 10,9 ± 5,2 µg/ml (koeficient variacije 47,7 %).

Pri bolnikih s poliartikularnim JIA, starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg, ki so prejemali adalimumab v odmerku 24 mg/m^2, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja 6,0 ± 6,1 µg/ml (KV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 7,9 ± 5,6 µg/ml (KV 71,2 %) med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju 24 mg/m^2 (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) 8,8 ± 6,6 µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 11,8 ± 4,3 µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju adalimumaba 0,8 mg/kg (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pediatričnim bolnikom s kronično psoriazo v plakih, so bile povprečne koncentracije adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % KV).

Izpostavljenost adalimumabu pri mladostnikih s HS je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Priporočena shema odmerjanja pri mladostnikih s HS je 40 mg vsak drugi teden. Ker lahko velikost telesa vpliva na izpostavljenost adalimumabu, lahko mladostnikom z večjo telesno maso in nezadostnim odzivom na zdravljenje koristi jemanje priporočenega odmerka za odrasle, 40 mg vsak teden.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj kot 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile 15,7 ± 6,6 µg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in 10,6 ± 6.1 µg/ml pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na njihovi randomizirani terapiji, so bile povprečne najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu 9,5 ± 5,6 µg/ml v skupini s standardnim odmerkom in 3,5 ± 2,2 µg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, tedensko) in 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, tedensko).

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)) je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 50 odziva (EC50) je bila 3 µg/ml (95% IZ: 1-6 µg/ml).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psoriazo v plakih sta bili za PASI 75 (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) in za PGA (PGA – Physician's Global Assessment) čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 µg/ml (95% IZ 0,4-47,6 in 1,9-10,5).

Odrasli

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile

koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 μg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 μg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo z adalimumabom 40 mg vsak drugi teden 5 μg/ml.

Pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa doseže odmerek 160 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 80 mg zdravila Humira 2. teden, najmanjšo koncentracijo adalimubaba v serumu približno 7 do 8 μg/ml v 2. tednu in v 4. tednu. Najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 8 do 10 μg/ml med 12. tednom in 36. tednom pri zdravljenju z odmerkom 40 mg adalimumaba vsak teden.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 40 mg zdravila Humira 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 μg/ml. Polnilni odmerek 160 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 80 mg zdravila Humira 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 μg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 μg/ml.

Potem ko so pediatričnim bolnikom z ulceroznim kolitisom subkutano aplicirali odmerek na osnovi telesne mase, in sicer 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 5,01 ± 3,28 μg/ml. Pri bolnikih, ki so prejemali 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 15,7 ± 5,60 μg/ml.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 μg/ml.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UC, CD ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CD in UC).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tistega, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven protiteles proti adalimumabu.

Okvara jeter ali ledvic

Zdravila Humira niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah Cynomolgus z odmerki 0,30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
polisorbat 80
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Humira 40 mg raztopina za injiciranje v viali (steklo tipa I) za enkratno uporabo, opremljeni z gumijastim zamaškom, aluminijsko obrobo in dvižno zaporko.

1 pakiranje z dvema škatlama vsebuje:
1 viala (0,8 ml sterilne raztopine), 1 prazna sterilna injekcijska brizga 1 igla, 1 adapter za vialo in 2 alkoholna zloženca.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/03/256/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8 September 2003
Datum zadnjega podaljšanja: 8 September 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Humira je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- Zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- Zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata.

Zdravilo Humira je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da zdravilo Humira upočasni hitrost napredovanja prizadetosti sklepov in izboljša telesno funkcijo, kadar se uporablja v kombinaciji z metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Humira je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Zdravilo Humira je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno (za učinkovitost monoterapije glejte poglavje 5.1). Študije z zdravilom Humira pri bolnikih, mlajših od 2 let, niso bile izvedene.

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na konvencionalno terapijo ne odzovejo ustrezno.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, toda z objektivnimi znaki vnetja s povišanimi CRP in/ali MRI, ki so nezadostno reagirali na ali ne prenašajo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID).

Psoriatični artritis

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki ni bil ustrezen. Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da zdravilo Humira upočasni hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov pri bolnikih s poliartikularno, simetrično podvrsto bolezni (glejte poglavje 5.1) in izboljša telesno funkcijo.

Psoriaza

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psoriaze v plakih pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje hude kronične psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih od 4. leta starosti, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapije.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje aktivne, zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (acne inversa) pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko HS zdravljenje (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Crohnova bolezen

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen ciklus zdravljenja s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom, ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno

zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo in kortikosteroidom in/ali imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za tako zdravljenje.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se ne odzovejo zadostno na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-merkaptopurin (6-MP) ali azatioprin (AZA), ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in/ali 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali medicinske kontraindikacije za tako zdravljenje.

Uveitis

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje neinfekcijskega intermediarnega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje s kortikosteroidi, pri bolnikih s potrebo po zmanjšani uporabi kortikosteroidov ali pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje s kortikosteroidi neprimerno.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, starejših od 2 let, ki se niso ustrezno odzvali ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja, ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Humira mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Humira indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Humira, morajo dobiti posebno opozorilno kartico za bolnika.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo Humira lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem z zdravilom Humira je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila).

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek zdravila Humira za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji. Med zdravljenjem z zdravilom Humira je treba še naprej uporabljati metotreksat.

Med zdravljenjem z zdravilom Humira je mogoče nadaljevati z uporabo glukokortikoidov, salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, koristi povečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv običajno pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem času ne odzove na zdravljenje je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Prekinitev uporabe

Potrebna je lahko prekinitev uporabe, npr. pred operacijo ali če se pojavi resna okužba.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je zdravilo Humira po ponovni uvedbi, ki je sledila prekinitvi za 70 dni ali več, dosegla enako velik klinični odziv in je imela podobne varnostne značilnosti kot pred prekinitvijo.

Ankilozirajoči spondilitis, aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS in psoriatični artritis

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS in pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba, apliciran v enkratni subkutani injekciji vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv ponavadi pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti, ali naj nadaljujejo zdravljenje.

Psoriaza

Priporočeno odmerjanje zdravila Humira za odrasle bolnike je začetni odmerek 80 mg subkutano in nato 40 mg subkutano vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku.

Če se bolnik med tem obdobjem ne odzove, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 16 tednov potreben natančen ponoven razmislek.

Od 16. tedna dalje lahko bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden koristi povečanje odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja z 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden je treba ponovno natančno pretehtati pri bolniku z nezadostnim odzivom na zdravljenje po povečanju odmerka (glejte poglavje 5.1). Če je z 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden dosežen zadosten odziv na zdravljenje, se lahko odmerek pozneje zmanjša na 40 mg vsak drugi teden.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Hidradenitis suppurativa

Priporočena shema odmerjanja zdravila Humira pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg na 1. dan (aplicirano v obliki štirih 40 mg injiciranj na dan ali z dvema 40 mg injiciranjema na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje na 15. dan (aplicirano v obliki dveh 40 mg injiciranj v enem dnevu). Čez dva tedna (29. dan) nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (aplicirano v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu). Med zdravljenjem z zdravilom Humira lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporoča se, da med zdravljenjem z zdravilom Humira bolnik izpira HS lezije s topikalnim antiseptikom.

Če se bolniku stanje po 12. tednih ne izboljša, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 12 tednov potreben natančen ponoven premislek.

Če je potrebno z zdravljenjem prekiniti, lahko ponovno uvedete zdravljenje z zdravilom Humira z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (glejte poglavje 5.1).

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično pretehtati (glejte poglavje 5.1).
Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja zdravila Humira med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo 80 mg 0. teden in nato 40 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, lahko uporabite shemo 160 mg 0. teden (aplicirano kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg 2. teden (aplicirano kot dve 40 mg injekcijia v enem dnevu). Ob tem se morate zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati zdravilo Humira, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče zdravilo Humira znova uvesti. Izkušenj s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem, je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Humira na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba nadaljevanje zdravljenja dobro pretehtati.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis

Priporočena shema odmerjanja zdravila Humira med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom 160 mg 0. teden (aplicirano kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden (aplicirano kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu). Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Humira na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv po navadi dosežen v 2-8 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, zdravljenja ni priporočljivo nadaljevati.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis

Priporočeni začetni odmerek zdravila Humira za odrasle bolnike z uveitisom je 80 mg, čemur sledi 40 mg odmerek vsak drugi teden, ki se ga začne dajati en teden po začetnem odmerku. O začetku zdravljenja samo z zdravilom Humira so izkušnje omejene. Zdravljenje z zdravilom Humira se lahko začne v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali z drugimi nebiološkimi imunomodulatorji. Kortikosteroide, ki se jih daje sočasno, se lahko postopoma ukinja v skladu s klinično prakso, z začetkom dva tedna po začetku zdravljenja z zdravilom Humira.

Priporočljivo je, da se vsako leto ocenijo koristi in tveganja nadaljnjega dolgotrajnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Posebne populacije

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter in/ali ledvic

Zdravilo Humira pri teh populacijah bolnikov še ni bilo preskušeno, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. do 12. leta starosti.

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih 2 leti in več, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Humira se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Humira pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
10 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila Humira pri bolnikih, starih manj kot 2 leti, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Artritis, povezan z entezitisom

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih 6 let in več, temelji na telesni masi (preglednica 2). Zdravilo Humira se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Humira pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Zdravila Humira niso preučevali pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih manj kot 6 let.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankiloznim spondilitisom

Uporaba zdravila Humira pri pediatrični populaciji za indikaciji ankilozni spodilitis in psoriatični artritis ni primerna.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih s psoriazo v plakih, starih od 4 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 3). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 3. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg to < 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi odmerek 20 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku
≥ 30 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku

O neprekinjenem zdravljenju po 16. tednu je treba skrbno premisliti pri bolniku, ki se v tem obdobju ni odzval na zdravljenje.

Če je indicirano vnovično zdravljenje z zdravilom Humira, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljena.

Varnost zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih je bila ocenjena za povprečno obdobje 13 mesecev.

Zdravilo Humira ni namenjeno za uporabo pri otrocih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih (starejših od 12 let, ki tehtajo najmanj 30 kg)

Kliničnih študij z zdravilom Humira pri mladostnikih s HS ni. Odmerjanje zdravila Humira pri teh bolnikih je bilo določeno na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, v obliki subkutane injekcije.

Pri mladostnikih z nezadostnim odzivom na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden je možno razmisliti o povečanju odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Med zdravljenjem z zdravilom Humira lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Humira bolnik vsak dan uporablja topikalno antiseptično čistilno sredstvo za čiščenje lezij HS.

Po 12 tednih je treba nadaljevanje zdravljenja pri bolniku, pri katerem v tem obdobju ni prišlo do izboljšanja, vnovič skrbno pretehtati.

Če je treba zdravljenje prekiniti, je možno zdravljenje z zdravilom Humira znova uvesti, kakor je primerno.

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično ovrednotiti (glejte podatke za odrasle bolnike v poglavju 5.1).

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 12 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 4). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Masa bolnika	**Začetni odmerek**	**Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu**
< 40 kg	• 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu	40 mg vsak drugi teden

Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se odmerek lahko poveča:
- < 40 kg: 20 mg vsak teden
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 12. tedna, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, starih manj kot 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, starih 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 5). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 5. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu*
< 40 kg	• 80 mg v 0. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) in • 40 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 40 mg injekcije)	• 40 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 160 mg v 0. tednu (apliciran v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) in • 80 mg v 2. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu)	• 80 mg vsak drugi teden

* Pediatrični bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo zdravilo Humira, naj nadaljujejo zdravljenje s svojim predpisanim vzdrževalnim odmerkom.

Če se bolnik v 8 tednih ne odzove na zdravljenje, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 6). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Izkušenj z zdravilom Humira pri zdravljenju uveitisa pri pediatričnih bolnikih brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom ni.

Preglednica 6. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
< 30 kg	20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

Na začetku zdravljenja z zdravilom Humira se lahko pri bolnikih < 30 kg uporabi polnilni odmerek 40 mg in pri bolnikih ≥ 30 kg polnilni odmerek 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega

zdravljenja. Klinični podatki o uporabi polnilnega odmerka zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni primerna.

Priporočljivo je, da se tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja ovrednotijo enkrat na leto (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Način uporabe

Zdravilo Humira se uporablja kot subkutana injekcija. Podrobna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Humira je na voljo v drugih jakostih in oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom, da bi izboljšali sledljivost bioloških zdravil, morata biti ime in številka serije uporabljenega zdravila jasno zabeležena.

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF), so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena pljučna funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolnike je zato treba pred, med in po zdravljenju z zdravilom Humira natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom Humira se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane. Pred začetkom zdravljenja je treba tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Humira pretehtati pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi, in bolnikih, ki so potovali na območja, kjer obstaja veliko tveganje tuberkuloze ali endemičnih mikoz, npr. histoplazmoze, kokcidioidomikoze ali blastomikoze (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Humira pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati in opraviti morajo popolno diagnostično obravnavo. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Humira prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Humira je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira, so bile opisane resne okužbe, vključno s sepso, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb, npr. listerioza, legioneloza in pnevmocistična okužba.

Med drugimi resnimi okužbami, zabeleženimi v kliničnih preskušanjih, so bile pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno oceno bolnikove anamneze tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z ljudmi z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave (tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov) (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo in rezultate teh preiskav je priporočljivo vpisati v opozorilno kartico za bolnika. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabelih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Humira ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba korist in tveganje zdravljenja z zdravilom Humira zelo natančno pretehtati.

Če sumite na latentno tuberkulozo, se posvetujte z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če ugotovite latentno tuberkulozo, morate pred uvedbo zdravila Humira začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Humira razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo kljub negativnemu testu za tuberkulozo in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju za tuberkulozo, so se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, pojavili primeri reaktivacije tuberkuloze. Nekaterim bolnikom, ki so bili uspešno zdravljeni zaradi aktivne tuberkuloze, se je med terapijo z zdravilom Humira ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem z zdravilom Humira ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje telesne mase, nekoliko zvišano telesno temperaturo, ravnodušnost).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso pojavljale vedno, zato je v primerih njihovega nastanka prihajalo do zamud pri ustreznem zdravljenju, kar je včasih povzročilo smrt.

Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druge resne sistemske bolezni (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Humira nemudoma prekiniti. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega antimikotičnega zdravljena potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacijo hepatitisa B so opažali pri bolnikih, ki so dobivali antagonist TNF (vključno z zdravilom Humira) in ki so bili kronični nosilci virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki so pozitivni na okužbo s hepatitisom B, se priporoča posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje okužb s hepatitisom B.

Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Humira, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo zdravila Humira prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti TNF, z zdravilom Humira vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Humira pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega ali perifernega živčevja je potrebna previdnost; če se razvije katera od teh bolezni, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Humira. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

V kliničnih študijah so bile redke resne alergijske reakcije, povezane z zdravilom Humira. Z zdravilom Humira povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi zdravila Humira so prejeli poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Humira nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z zdravilom Humira, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih preizkušanj z antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejemali antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno

tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični limfom celic T. Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi zdravila Humira so se nekateri od hepatospleničnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in zdravila Humira.Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Humira, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih bi se zdravljenje z zdravilom Humira nadaljevalo po pojavu malignoma, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z zdravilom Humira pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Humira in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazo, ki so kdaj prejemali PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklovih celic pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF , vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, antagonista TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo zdravila Humira so poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo zdravila Humira pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom Humira.

Cepljenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Humira, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični študiji z drugim antagonistom TNF so opažali poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Humira uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Humira kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Humira prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Humira lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z zdravilom Humira na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju z zdravilom Humira pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja z zdravilom Humira ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARDS (tj.anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem z zdravilom Humira potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z zdravilom Humira opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da zdravilo Humira ne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši

Pri bolnikih nad 65 let, ki so prejemali zdravilo Humira, je bila pogostost resnih okužb večja (3,7 %) kot pri tistih pod 65 let starosti (1,5 %). Nekateri so imeli smrtni izid. Posebna pozornost glede tveganja okužb je potrebna pri zdravljenju starejših.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

Pomožne snovi z znanim delovanjem

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 0,8 ml odmerek, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Humira so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so zdravilo Humira jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so jo jemali hkrati z metotreksatom. Če je bilo zdravilo Humira uporabljeno skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba zdravila Humira brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija zdravila Humira in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF”).

Kombinacija zdravila Humira in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF”).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira.

Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjmi defekti ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjim defektom ob rojstvu, je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1.31, 95 % interval zaupanja 0.38-4.52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1.14, 95 % interval zaupanja 0.31-4.16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1.10 (95 % interval zaupanja 0.45-2.73) z RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovo raziskave.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNFα, bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potrebno.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0.1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko razpoložljivost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Humira lahko uporablja med dojenjem.
Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Humira ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Humira se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravilo Humira so raziskali pri 9506 bolnikih v kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključile bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. Kontrolirane študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6089 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali zdravilo Humira, in 3801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, kontroliranim delom študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, je bil 5,9 % v skupini, ki je prejemala zdravilo Humira, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje so spontano poročali o okužbah (kot je nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in sinusitis), reakcijah na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobolu in mišičnoskeletni bolečini.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z zdravilom Humira. Antagonisti TNF, kot je Humira, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku. Poročali so tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženih pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov je osnovan na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja zdravila in jih razvršča po organskih sistemih in pogostnosti v preglednici 7, spodaj: zelo pogosti (≥1/10), pogosti (≥1/100 do <1/10), občasni (≥1/1.000 do <1/100), redki (≥1/10.000 do <1/1.000) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) (<1/10.000). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 7
Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepso, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vklučno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe centralnega živčevja (vključno z virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokcidioidomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis[1)]
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	pogosti	karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom,) benigni tumor

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), maligni melanom**
	redki	levkemija[1)]
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom[1)], karcinom Merklovih celic (nevroendokrini karcinom kože)[1)], Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza[1)], vaskulitis
	redki	anafilaksa[1)]
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokalemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipoastezijo), migrena, stisnenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki[1)], tremor, nevropatija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	redki	multipla skleroza demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, sindrom Guillain-Barré)[1)]
Očesne bolezni	pogosti	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis, vnetje veke, otekanje oči,
	občasni	diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vertigo
	občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti	tahikardija
	občasni	miokardni infarkt[1)] aritmija kongestivno srčno popuščanje
	redki	zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	občasni	aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti	astma, dispneja, kašelj
	občasni	pljučni embolizem[1)] intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralna efuzija[1)]
	redki	pljučna fibroza[1)]
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija[1)]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holelitiaza, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina v krvi
	redki	hepatitis reaktivacija hepatitisa B[1)] avtoimunski hepatitis[1)]
	neznana pogostnost	odpoved jeter[1)]
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	pogosti	poslabšanje ali pojav psoriaze (vključno s palmplantarno pustularno psoriazo)[1)] urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), lomljenje nohtov, čezmerno znojenje, alopecija[1)], srbenje
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem[1)] sindrom Stevens-Johnson[1)], angioedem[1)], kožni vaskulitis[1)] Lihenoidna kožna reakcija[1)]
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa[1)]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom podoben lupusu[1)]
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	nokturija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranje)
	pogosti	bolečina v prsih, edemi, povišana telesna temperatura[1)]
	občasni	vnetje
Preiskave	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa[2)]
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

* Nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8
** Vključno pri odprtih podaljšanih študijah
[1)] Vključno s podatki iz spontanega poročanja
[2)] Povprečna sprememba telesne mase glede na izhodiščno vrednost v skupini z adalimumabom je znašala od 0,3 kg do 1,0 kg pri vseh indikacijah za odrasle, v primerjavi z od (minus) –0,4 kg do 0,4 kg v skupini s placebom, v obdobju zdravljenja 4–6 mesecev. Povečanje telesne mase za 5–6 kg je bilo opaženo tudi pri dolgoročni podaljšani študiji zdravila ob povprečni izpostavljenosti približno 1–2 leti, brez kontrolne skupine, še zlasti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Mehanizem tega učinka ni znan, vendar bi bil lahko povezan s protivnetnim učinkom adalimumaba.

Hidradenitis suppurativa

Varnostni profil bolnikov s HS, ki so bili tedensko zdravljeni z zdravilom Humira, je v skladu z znanim varnostnim profilom zdravila Humira.

Uveitis

Varnostni profil za bolnike z uveitisom, ki so bili vsak drugi teden zdravljeni z zdravilom Humira, je v skladu z znanim varnostnim profilom zdravila Humira.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe na mestu injiciranja

V kontroliranih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 12,9 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Humira, in 7,2 % bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V kontroliranih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinusitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z zdravilom Humira.

Incidenca resnih okužb je bila 0,04 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,03 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V kontroliranih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z zdravilom Humira so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušanji zdravila Humira zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazo v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov. Pri 93 pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so bili med preskušanjem zdravila Humira izpostavljeni 65,3 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušanji zdravila Humira izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V kontroliranih delih preskušanj, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet zdravila Humira pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opažali z deležem (95 % interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolnikov-let med 5291 bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov-let med 3444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95 % interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene odprte nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 3,3 leta s 6427 bolniki in prek 26439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1000 bolnikov-let.

V obdobju pomarketinške uporabe od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano zabeleženi delež malignomov približno 2,7 na 1000 bolnikov-let zdravljenja. Spontano ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I−V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protijedrnih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov zdravila Humira in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN (Upper Limits of Normal – zgornja normalna meja) pojavilo pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 6,1 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT ≥ 3 x ULN se niso pojavila v preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 0,9 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT ≥ 3 x ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejemali imunosupresive ob začetku preskušanja.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s psoriazo s plaki in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do nobenih zvišanj ALT ≥ 3 x ULN ni prišlo v preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih.

V kontroliranih preskušanjih z zdravilom Humira (v začetnem odmerku 160 mg, ki mu sledi odmerek 80 mg v 2. tednu in potem 40 mg vsak teden z začetkom v 4. tednu) pri bolnikih s hidradenitis suppurativa in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 16 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih z zdravilom Humira (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri odraslih bolnikih z uveitisom, ki so trajala do 80 tednov, z mediano izpostavljenostjo 166,5 dni pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Humira in 105,0 dni pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranem preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (N = 93), kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (N = 31) in vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (N = 32), ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju z odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 63) ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 30), se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 1,1 % (1/93) bolnikov.

Bolniki z zvišanim ALT, ne glede na indikacijo v kliničnih preskušanjih, so bili asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnim zdravljenjem. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila poročali tako o jetrni odpovedi kot tudi o hudih boleznih jeter, ki lahko vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom, pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Crohnove bolezni pri odraslih so pri sočasni uporabi zdravila Humira in azatioprina/6-merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih in resnih z okužbo povezanih neželenih dogodkov kot pri zdravljenju samo z zdravilom Humira.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg, kar je približno 15-kraten priporočen odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-α), oznaka ATC: L04AB04.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z zdravilom Humira so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opažali hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi zdravila Humira se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Z zdravilom Humira zdravljenim bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z zdravilom Humira. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno z bistvenim zmanjšanjem ekspresije TNFα. Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so zdravilo Humira ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost zdravila Humira so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev.
V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg zdravila Humira ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjeno 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg zdravila Humira v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do zelo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg zdravila Humira, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg zdravila Humira in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg zdravila Humira/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg zdravila Humira ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksat) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden.

Primarna končna točka v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarna končna točka v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarna končna točka študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 8.

Preglednica 8: Odziv po ACR v študijah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

Odziv	Študija revmatoidnega artritisa I[a]**		Študija revmatoidnega artritisa II[a]**		Študija revmatoidnega artritisa III[a]**	
	placebo/ MTX[c] n = 60	Zdravilo Humira[b]/ MTX[c] n = 63	placebo n = 110	Zdravilo Humira[b] n = 113	placebo/ MTX[c] n = 200	Zdravilo Humira[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	4,5 %	23,2 %

[a] Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih in študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih
[b] 40 mg zdravilo Humira vsak drugi teden
[c] MTX = metotreksat
**p < 0,01, zdravilo Humira v primerjavi s placebom;

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov (63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med

temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo ($p < 0,001$).

V študijah revmatoidnega artritisa I - IV so z zdravilom Humira zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z zdravilom Humira in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z zdravilom Humira, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 9).

Preglednica 9: Odzivi ACR v študiji revmatoidnega artritisa V (odstotek bolnikov)

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

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 102 bolnika (60,0 %) sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP) < 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z zdravilom Humira/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Humira v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z zdravilom Humira in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z zdravilom Humira ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$). Od 342 oseb, ki so bile od začetka randomizirane na monoterapijo z zdravilom Humira ali kombinirano zdravljenje z zdravilom Humira/metotreksat in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z zdravilom Humira. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali zdravilo Humira, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene ("Total Sharp Score (TSS)") in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 10) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 10: Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III

	placebo/MTX[a]	Zdravilo Humira/MTX 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX-zdravilo Humira/MTX (95 % interval zaupanja[b])	vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Ocena ZSŠ[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a]metotreksat
[b]95 % intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in zdravilom Humira
[c]na podlagi analize rangov
[d]zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 11).

Preglednica 11: Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

Odziv	MTX n = 257 (95 % interval zaupanja)	Zdravilo Humira n = 274 (95 % interval zaupanja)	Zdravilo Humira/MTX n = 268 (95 % interval zaupanja)	vrednost p[a]	vrednost P[b]	Vrednost P[c]
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z zdravilom Humira in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemali monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, p < 0,001) ali monoterapijo z zdravilom Humira (50,7 %, p < 0,002, oz. 44,5 %, p < 0,001).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z zdravilom Humira in kombinacijo zdravila Humira/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31.3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami zdravila Humira izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (*Short Form Health Survey*) za vse odmerke/sheme zdravila Humira v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Do 156. tedna (36. meseca) se je ocenjevalo izboljšanje kvalitete življenja, ki se je v tem času tudi ohranilo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z zdravilom Humira in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj (p < 0,001) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z zdravilom Humira; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo Humira 40 mg so vsak drugi teden ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri 393 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (povprečna izhodiščna ocena aktivnosti bolezni [indeks BASDAI (Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)] je bil v vseh skupinah 6,3), ki se niso odzvali ustrezno na konvencionalno terapijo. Devetinsedemdeset (20,1 %) bolnikov je sočasno dobivalo imunomodulacijska antirevmatična zdravila, 37 (9,4 %) bolnikov pa glukokortikoide. Slepljenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden subkutano, do največ dodatnih 28 tednov. Preiskovanci (n = 215, 54,7 %), ki 12. ali 16. ali 20. teden niso dosegli ASAS 20, so začeli v predčasni

odprti fazi dobivati 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, v poznejših statističnih analizah dvojno slepe faza pa so bili obravnavani kot neodzivni bolniki.

Rezultati obsežnejše študije pri ankilozirajočem spondilitisu I pri 315 bolnikih so pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira, pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov ankilozirajočega spondilitisa v primerjavi s placebom. Značilen odziv so najprej opazili po 2 tednih in se je ohranil do 24. tedna (preglednica 12).

Preglednica 12 - Odzivi učinkovitosti v študiji pri ankilozirajočem spondilitisu, kontrolirani s placebom - študija I
Zmanjšanje znakov in simptomov

Odziv	**placebo n = 107**	**Zdravilo Humira n = 208**
ASAS[a] 20		
2. teden	16 %	42 %***
12. teden	21 %	58 %***
24. teden	19 %	51 %***
ASAS 50		
2. teden	3 %	16 %***
12. teden	10 %	38 %***
24. teden	11 %	35 %***
ASAS 70		
2. teden	0 %	7 %**
12. teden	5 %	23 %***
24. teden	8 %	24 %***
BASDAI[b] 50		
2. teden	4 %	20 %***
12. teden	16 %	45 %***
24. teden	15 %	42 %***

***,** Statistično značilno pri $p < 0,001$, $< 0,01$ za vse primerjave med zdravilom Humira in placebom po 2, 12 in 24 tednih
[a] Ocene pri ankilozirajočem spondilitisu (*Assessments in Ankylosing Spondylitis*)
[b] Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, so imeli po 12 tednih značilno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) SF36 in ASQoL (Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu – *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri ankilozirajočem spondilitisu II pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v dveh randomiziranih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom (nr-axSpA). Študija nr-axSpA I je proučila bolnike z aktivnim nr-axSpA. Študija nr-axSpA II je bila študija prenehanja zdravljenja pri bolnikih z aktivnim nr-axSpA, ki so med zdravljenjem z zdravilom Humira v odprti fazi zdravljenja dosegli remisijo.

Študija nr-axSpA I

Uporabo zdravila Humira 40 mg vsak drugi teden so proučili v randomizirani, 12 tednov trajajoči, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji nr-axSpA I pri 185 bolnikih z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] je bila 6,4 pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Humira in 6,5 pri bolnikih na placebu), ki so nezadostno reagirali na ali niso prenašali vsaj enega NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID.

33 (18 %) bolnikov je bilo na začetku sočasno zdravljenih z modifikatorji bolezni ali protirevmatskimi zdravili in 146 (79 %) bolnikov z nesteroidnimi antirevmatiki. Dvojno slepi periodi je sledila odprta perioda, v kateri so bolniki prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak drug teden subkutano do dodatnih 144 tednov. Rezultati po 12. tednu so pokazali statistično pomembno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Humira v primerjavi s placebom (preglednica 13).

Preglednica 13
Odziv učinkovitosti v s placebom kontrolirani študiji nr-axSpA I

Dvojno slepa **Odziv v 12. tednu**	**Placebo** **N = 94**	**Humira** **N = 91**
ASAS[a]40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delno izboljšanje	5 %	16 %*
BASDAI[b]50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolezen	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI sakroiliakalnih sklepov [d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI hrbtenjače[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] ASAS = ocena v spondiloartritičnem mednarodnem združenju (Assessments in SpondyloArthritis international Society)
[b] BASDAI = Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
[c] ASDAS = ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] povprečna sprememba od začetka zdravljenja
[e] n = 91 placebo in n = 87 zdravilo Humira
[f] hs-CRP = C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo (high sensitivity C-Reactive Protein) (mg/L)
[g] n = 73 placebo in n = 70 zdravilo Humira
[h] SPARCC = Kanadski raziskovalni konzorcij za spondiloartritis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
[i] n = 84 placebo in zdravilo Humira
[j] n = 82 placebo in n = 85 zdravilo Humira
***, **, * Statistično pomembno pri $p < 0,001$, $< 0,01$ in $< 0,05$, v tem zaporedju, za vse primerjave med zdravilom Humira in placebom.

Pri podaljšanih odprtih študijah se je pri zdravljenju z zdravilom Humira izboljšanje znakov in simptomov ohranjalo do 156. tedna.

Zaviranje vnetja

Statistično izboljšanje znakov vnetja, merjenih s C-reaktivnim proteinom z veliko občutljivostjo (hs-CRP) in z magnetno resonanco (MRI) sakroiliakalnih sklepov in hrbtenice, se je ohranilo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, do 156. tedna oz. do 104. tedna, v tem zaporedju.

Kakovost življenja in telesna funkcija

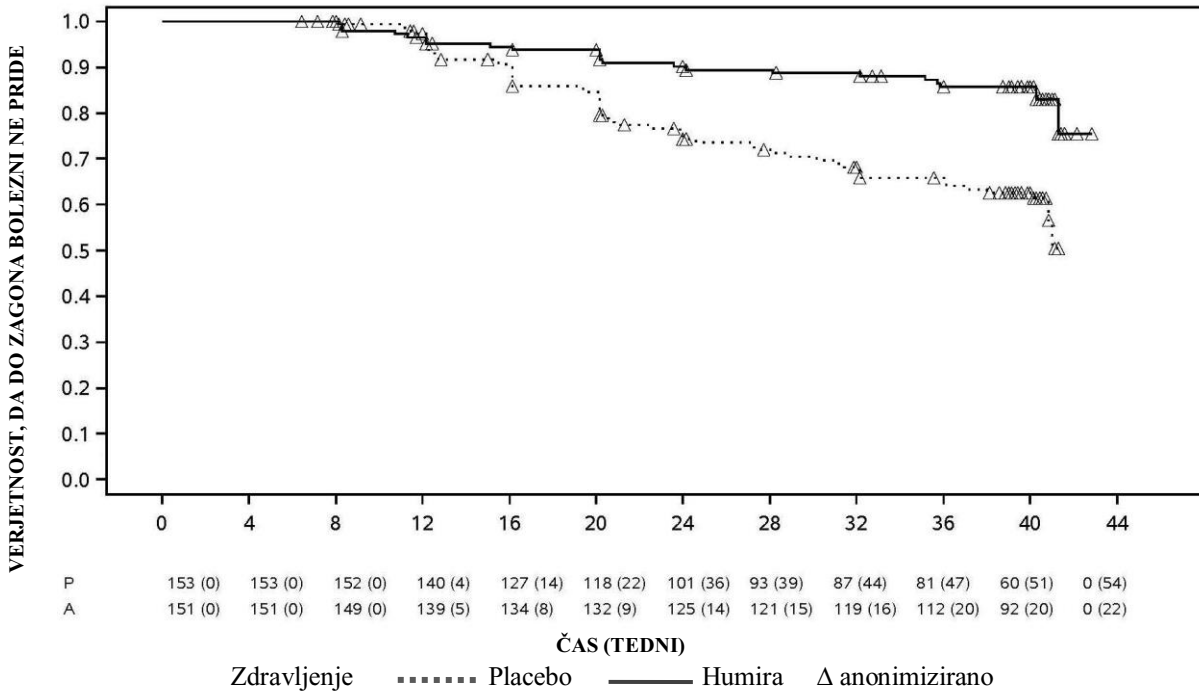
Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so ocenjevali s pomočjo vprašalnikov HAQ-S in SF-36. Zdravilo Humira je pokazalo statistično večje izboljšanje skupnega števila točk v HAQ-S vprašalniku in točk v telesni komponenti (Physical Component Score (PCS)) v SF-36 vprašalniku od začetka do 12. tedna v primerjavi s placebom. Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije se je pri podaljšanih odprtih študijah ohranjalo do 156. tedna.

Študija nr-axSpA II

673 bolnikov z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [BASDAI] je bila 7,0), ki so nezadostno reagirali na vsaj dva NSAID ali niso prenašali NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID, je bilo vključenih v odprto fazo študije nr-axSpA II, v kateri so prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden 28 tednov. Ti bolniki so imeli tudi objektivne znake vnetja sakroiliakalnih sklepov ali hrbtenice na MRI ali povišan hs-CRP. Bolniki, ki so v odprti fazi dosegli trajno remisijo za vsaj 12 tednov (N = 305) (ASDAS < 1,3 v 16., 20., 24. in 28. tednu), so bili nato randomizirani tako, da so prejemali bodisi nadaljevalno zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden (N = 152) ali placebo (N = 153) dodatnih 40 tednov v dvojno slepem, s placebom kontroliranem obdobju (celotno trajanje študije 68 tednov). Preiskovanci, pri katerih je v dvojno slepem obdobju prišlo do ponovnega zagona bolezni, so kot rešilno zdravljenje prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak drug teden vsaj 12 tednov.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona bolezni do 68. tedna študije. Ponovni zagon bolezni je bil opredeljen kot ASDAS ≥ 2,1 pri dveh zaporednih obiskih štiri tedne narazen. Pri večjem deležu bolnikov, ki so prejemali zdravilo Humira, v dvojno slepem obdobju ni prišlo do ponovnega zagona bolezni v primerjavi s tistimi, ki so prejemali placebo (70,4 % v primerjavi s 47,1 %, p < 0,001) (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do ponovnega zagona bolezni v študiji nr-axSpA II



Opomba: P = Placebo (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezni)); A = HUMIRA (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezni)).

Med 68 bolniki iz skupine namenjene prenehanju zdravljenja, pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, jih je 65 zaključilo 12 tednov trajajoče rešilno zdravljenje z zdravilom Humira, od tega jih je 37 (56,9 %) po 12 tednih ponovne odprte faze zdravljenja ponovno doseglo remisijo (ASDAS < 1,3).

Rezultati do 68. tedna so pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejemali zdravilo Humira v primerjavi z bolniki, ki so bili v skupini za prenehanje zdravljenja v dvojno slepem obdobju študije (preglednica 14).

Preglednica 14
Odziv učinkovitosti v s placebom kontroliranem obdobju študije nr-axSpA II

Dvojno slepa **Odziv v 68. tednu**	**Placebo** **N = 153**	**Humira** **N = 152**
ASAS[a,b]20	47,1 %	70,4 %***
ASAS[a,b]40	45,8 %	65,8 %***
ASAS[a] delno izboljšanje	26,8 %	42,1 %**
ASDAS[c] neaktivna bolezen	33,3 %	57,2 %***
Delni zagon bolezni[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] ocena spondiloartritičnega mednarodnega združenja (Assessment of Spondyloarthritis International Society
[b] izhodišče je določeno kot izhodišče odprte faze, ko imajo bolniki aktivno bolezen
[c] ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] Delni zagon bolezni je določen kot ASDAS ≥ 1,3 vendar < 2,1 pri dveh zaporednih obiskih.
***, ** Statistično značilno s p < 0,001 in < 0,01 (v tem zaporedju) za vse primerjave med zdravilom Humira in placebom.

Psoriatični artritis

Uporabo zdravila Humira 40 mg vsak drugi teden so pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim psoriatičnim artritisom proučili v dveh s placebom kontroliranih študijah, študijah pri psoriatičnem artritisu I in II. Študija pri psoriatičnem artritisu I je trajala 24 tednov. V njej so zdravili 313 odraslih, ki se niso ustrezno odzvali na terapijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili; približno 50 % od teh je jemalo metotreksat. Študija pri psoriatičnem artritisu II je trajala 12 tednov. V njej so zdravili 100 bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na imunomodulirajočo terapijo. Po koncu obeh študij so 383 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno študijo, med katero so bolniki dobivali 40 mg zdravilo Humira vsak drugi teden.

Zaradi majhnega števila bolnikov ni dovolj dokazov o učinkovitosti zdravila Humira pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno ankilozirajočemu spondilitisu.

Preglednica 15:
Odziv ACR v študijah pri psoriatičnem artritisu, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

	Študija pri psoriatičnem artritisu I		Študija pri psoriatičnem artritisu II	
Odziv	placebo n = 162	Zdravilo Humira n = 151	placebo n = 49	Zdravilo Humira n = 51
ACR 20				
12. teden	14 %	58 %***	16 %	39 %*
24. teden	15 %	57 %***	np	np
ACR 50				
12. teden	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. teden	6 %	39 %***	np	np
ACR 70				
12. teden	1 %	20 %***	0 %	14 % *
24. teden	1 %	23 %***	np	np

*** $p < 0,001$ za vse primerjave med zdravilom Humira in placebom
* $p < 0,05$ za vse primerjave med zdravilom Humira in placebom
np ne pride v poštev

Odzivi ACR v študiji pri psoriatičnem artritisu I so bili podobni ob sočasni terapiji z metotreksatom in brez nje.
Odziv po ACR se je v odprti nadaljevalni študiji ohranil do 136 tednov.

Rentgenografske spremembe so ocenjevali v študijah psoriatičnega artritisa. Rentgenske posnetke dlani, zapestij in stopal so naredili izhodiščno in 24. teden med dvojno slepim obdobjem, med katerim so bolniki dobivali zdravilo Humira ali placebo, in 48. teden, ko so vsi bolniki odprto dobivali zdravilo Humira. Za oceno so uporabili modificirani celotni seštevek po Sharpu (*modified Total Sharp Score*, mTSS), ki je vključil distalne interfalangealne sklepe (tj. ni bil enak TSS, ki se uporablja za revmatoidni artritis).

V primerjavi s placebom je zdravljenje z zdravilom Humira upočasnilo hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov, ocenjeno s spremembo mTSS od izhodišča. Sprememba je bila (povprečje ± standardni odklon) 0,8 ± 2,5 v skupini s placebom (po 24 tednih) in 0,0 ± 1,9; ($p < 0,001$) v skupini z zdravilom Humira (po 48 tednih).

Pri 84 % preiskovancev, ki so dobivali zdravilo Humira in od izhodišča do 48. tedna niso imeli rentgenografsko vidnega napredovanja (n = 102), se takšno napredovanje tudi do 144. tedna zdravljenja ni pojavilo.

Ob zdravljenju z zdravilom Humira so v primerjavi s placebom 24. teden ugotovili statistično značilno izboljšanje telesnega delovanja, ocenjeno s HAQ in vprašalnikom SF 36 (*Short Form Health Survey*). Izboljšanje telesnega delovanja je trajalo še med odprto nadaljevalno študijo do 136. tedna.

Psoriaza

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psoriazo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psoriazi I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost zdravila Humira so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično

psoriazo v plakih s sočasno psoriazo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psoriazi III).

Študija pri psoriazi I (REVEAL) je ocenila 1212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so v odprti študiji dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv PASI ≥ 75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden ali placebo. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA – *Physician's Global Assessment*) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psoriazi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečevanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg zdravila Humira in potem 40 mg vsak drugi teden (začenši en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo zdravila Humira in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI ≥ 50, odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psoriaze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so zdravilo Humira prejemali vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psoriazi I in II je bil primarna končna točka delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 16 in 17).

Preglednica 16: Študija pri psoriazi I (REVEAL)
Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 398 n (%)	**Zdravilo Humira 40 mg vsak 2. teden n = 814 n (%)**
PASI ≥ 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.
[b] $p < 0,001$, zdravilo Humira v primerjavi s placebom

Preglednica 17: Študija pri psoriazi II (CHAMPION) Rezultati učinkovitosti po 16 tednih			
	placebo n = 53 n (%)	**metotreksat n = 110 n (%)**	**Zdravilo Humira 40 mg vsak 2. teden 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: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p < 0,001 zdravilo Humira v primerjavi s placebom [b] p < 0,001 zdravilo Humira v primerjavi z metotreksatom [c] p < 0,01 zdravilo Humira v primerjavi s placebom [d] p < 0,05 zdravilo Humira v primerjavi z metotreksatom			

V študiji pri psoriazi I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5 % bolnikov, ki so še naprej dobivali zdravilo Humira (p < 0,001). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšanim odprtim preskušanjem, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriaze I prejemalo stalno zdravljenje z zdravilom Humira 52 tednov ter so zdravljenje z zdravilom Humira nadaljevali v odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih učinkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriaze sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psoriaze (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Značilno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Life Quality Index). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 doseglo 93 od 349 (26,6 %) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerek povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden ter so jih ocenili 12 tednov po povečanju odmerka.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih in psoriazo na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg zdravila Humira, ki mu je sledil 40 mg odmerek ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) naslednjih 16 tednov. V

16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejemali zdravilo Humira, doseglo PGA ''čisto'' ali ''skoraj čisto'' za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [P = 0,014]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg zdravila Humira, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z zdravilom Humira dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F – Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 18). Zdravilo Humira je pokazalo terapevtsko korist pri bolnikih s psoriazo nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 18: Študija pri psoriazi IV
Rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Končna točka	16. teden Kontrolirana s placebom		26. teden Kontrolirana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo N = 108	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 109	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisto/minimalno in ≥ izboljšanje za dve stopnji (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, zdravilo Humira v primerjavi s placebom					

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, je prišlo do statistično značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Hidradenitis suppurativa

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih s placebom in v odprti podaljšani študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa (HS), ki imajo intoleranco, kontraindikacijo ali se ne odzovejo zadovoljivo pri vsaj 3-mesečnem preskušanju sistemske antibiotične terapije. Bolniki v študijah HS-I in HS-II imajo po Hurleyevi razvrstitvi bolezen v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali inflamatornimi noduli.

V študiji HS-I (PIONEER I) je bilo ocenjenih 307 v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejemali placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. Sočasno jemanje antibiotikov med trajanjem študije ni bilo dovoljeno. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejemali zdravilo Humira v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (zdravilo Humira 40 mg vsak teden, zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak teden.

V študiji HS-II (PIONEER II) je bilo ocenjenih 326 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. 19,3 % bolnikov je nadaljevalo izhodiščno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejemali zdravilo Humira v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (zdravilo Humira 40 mg vsak teden, zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak teden. Povprečna izpostavljenost v celotni populaciji z adalimumabom je bila 762 dni. Tekom vseh treh študij so bolniki dnevno uporabljali topikalno antiseptično čistilno tekočino.

Klinični odziv

Zmanjšanje inflamatornih lezij in preprečevanje poslabšanja abscesov in fistul z izcedkom so ocenili z rezultatom kliničnega odziva pri hidradenitis suppurativa (HiSCR - Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; najmanj 50 % zmanjšanje skupnega števila abscesov in inflamatornih nodulov brez povečanja števila abscesov in fistul z izcedkom glede na izhodiščno število). Zmanjšanje bolečine, povezane s HS, so ocenili s pomočjo numeričme ocenjevalne lestvice pri bolnikih, ki so imeli pri vključitvi v študijo izhodiščni rezultat 3 ali več na 11-stopenjski numerični ocenjevalni lestvici.

V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejemali zdravilo Humira, doseglo klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo. V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov v študiji HS-II občutil klinično pomembno zmanjšanje bolečine na koži, povezane s HS (glejte preglednico 19). Bolniki, zdravljeni z zdravilom Humira, so imeli signifikantno zmanjšanje tveganja novega izbruha bolezni v začetnih 12. tednih zdravljenja.

Preglednica 19: Rezultati učinkovitosti v 12. tednu, HS študiji I in II

	Študija HS I		**Študija HS II**	
	placebo	**Humira 40 mg vsak teden**	**placebo**	**Humira 40 mg vsak teden**
klinični odziv pri hidradenitis suppurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % zmanjšanje bolečine na koži[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $P < 0,05$, ***$P < 0,001$, zdravilo Humira v primerjavi s placebom

[a] Med vsemi randomiziranimi bolniki.

[b] Med bolniki z izhodiščnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži.

Zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak teden signifikantno zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejemala placebo, je v primerjevi s tistimi, ki so bili v skupini z zdravilom Humira, v prvih 12. tednih študije HS-I in HS-II, doživelo poslabšanje abscesov (23,0 % v primerjavi z 11,4 %, v tem zaporedju) in fistul z izcedkom (30,0 % v primerjavi s 13,9 %, v tem zaporedju).

Večje izboljšanje v 12. tednu so pokazali glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom glede z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja ("Dermatology life quality index" (DLQI), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom ("Treatment Satisfaction Questionnaire - medication"

(TSQM), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 (“Short Form Health Survey" (SF 36) v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na zdravilo Humira v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Humira vsak teden kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glejte preglednico 20).

Preglednica 20: Delež bolnikov[a], ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)[b] v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja na jemanje zdravila Humira vsak teden v 12. tednu

	Placebo (ukinitev zdravljenja) N = 73	**Humira 40 mg vsak drugi teden N = 70**	**Humira 40 mg vsak teden N = 70**
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

a Bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg Humira po 12. tednih zdravljenja.

b Bolniki, ki izpolnjujejo merila, določena v protokolu za izgubo odziva ali brez izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so še šteli pod bolnike brez odgovora (“nonresponders”).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na zdravilo Humira v odmerku 40 mg v 12. tednu, in ki so prejemali neprekinjeno tedensko terapijo Humira vsak teden, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 % in v 96. tednu 65,1 %. Dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg na teden, ki je trajalo 96 tednov, ni dalo nobenih novih ugotovitev o varnosti.

Med bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravilom Humira ukinjeno v 12. tednu v študijah HS-I in HS-II, se je po ponovni uvedbi zdravila Humira 40 mg enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili pri več kot 1500 bolnikih z zmerno do zelo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejemalo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg zdravilo Humira 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg zdravila Humira 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 21.

Preglednica 21: Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	Študija pri Crohnovi bolezni **I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba**			Študija pri Crohnovi bolezni **II: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab**	
	Placebo n = 74	**Zdravilo Humira 80/40 mg n = 75**	**Zdravilo Humira 160/80 mg n = 76**	**Placebo n = 166**	**Zdravilo Humira 160/80 mg n = 159**
4. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**
Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med zdravilom Humira in placebom. * $p < 0,001$ ** $p < 0,01$					

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo antagoniste TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 22. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF.

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in operacij je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično značilno manj kot med uporabo placeba.

Preglednica 22: Vzdrževanje klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	placebo	**40 mg zdravilaHumira vsak drugi teden**	**40 mg zdravila Humira vsak teden**
26. teden	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**
* $p < 0,001$ za parne primerjave deležev med zdravilom Humira in placebom ** $p < 0,02$ za parne primerjave deležev med zdravilom Humira in placebom [a] Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.			

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali zdravilo Humira, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije I Crohnove bolezni ter 272/777 bolnikov iz študij II in III Crohnove bolezni. Klinična remisija se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z zdravilom Humira 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost večkratnih odmerkov zdravila Humira so ocenili pri odraslih z zmernim do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno 2 do 3) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejemali antagonista TNF, randomizirali bodisi na placebo 0. in 2. teden, na zdravilo Humira 0. teden in 80 mg 2. teden, ali na 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Po 2. tednu so bolniki v obeh krakih z adalimumabom prejemali 40 mg vsak drugi teden. Klinično remisijo (opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 in nobena podocena > 1) so ocenili 8. teden.

V študiji UC-II je 248 bolnikov dobilo 160 mg zdravila Humira 0. teden, 80 mg 2. teden in nato 40 mg vsak drugi teden, 246 bolnikov pa je dobivalo placebo. Klinične rezultate so ocenili glede indukcije remisije 8. teden in glede ohranitve remisije 52. teden. Bolniki, ki so za indukcijo dobili 160/80 mg zdravila Humira, so 8. teden v primerjavi s placebom dosegli klinično remisijo v statistično značilno večjem odstotku tako v študiji UC-I (18 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,031$) kot v študiji UC-II (17 % v primerjavi z 9 %, $p = 0,019$). V študiji UC-II je bilo 21/41 bolnikov (51 %), ki so bili zdravljeni z zdravilom Humira in so dosegli remisijo 8. teden, v remisiji 52. teden.

Rezultate celotne populacije v študiji UC-II prikazuje preglednica 23.

Preglednica 23
Odziv, remisija in celjenje sluznice v študiji UC-II
(odstotek bolnikov)

	Placebo	**Humira 40 mg vsak drugi teden**
52. teden	**N = 246**	**n = 248**
Klinični odziv	18 %	30 %*
Klinična remisija	9 %	17 %*
Celjenje sluznice	15 %	25 %*
Remisija brez steroidov za ≥ 90 dni [a]	6 % (n = 140)	13 %* (n = 150)
8. in 52. teden		
Ohranjen odziv	12 %	24 %**
Ohranjena remisija	4 %	8 %*
Ohranjeno celjenje sluznice	11 %	19 %*

Klinična remisija pomeni oceno Mayo ≤ 2 in nobene podocene > 1.
Klinični odgovor pomeni znižanje ocene Mayo od začetka za ≥ 3 in ≥ 30 % ter znižanje podocene rektalne krvavitve [RBS] ≥ 1 ali absolutna RBS 0 ali 1;
*p < 0,05 za parno primerjavo deležev med zdravilom Humira in placebom
**p < 0,001 za parno primerjavo deležev med zdravilom Humira in placebom
[a] Od tistih, ki so izhodiščno prejemali kortikosteroide

Od bolnikov, ki so bili odzivni v 8. tednu, jih je bilo v 52. tednu 47 % odzivnih, 29 % v remisiji, 41 % je imelo celjenje sluznice in 20 % jih je bilo v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni.

Pri približno 40 % bolnikih v študiji UC-II predhodno zdravljenje z zaviralci TNF z infliksimabom ni bilo uspešno. Učinkovitost adalimumaba je bila pri teh bolnikih manjša kot pri bolnikih, ki še niso dobivali anti-TNF. Med bolniki, pri katerih zdravljenje z zaviralci TNF ni bilo uspešno, jih je 52. teden doseglo remisijo 3 % na placebu in 10 % na adalimumabu.

Bolniki iz študij UC-I in UC-II so imeli možnost nadaljevati v odprti, dolgoročni podaljšani študiji (UC III). Po 3 letih zdravljenja z adalimumabom jih je 75 % (301/402) ostalo v klinični remisiji po delni oceni Mayo.

Stopnja hospitalizacije

V 52 tednih študij UC-I in UC-II so opazili nižjo stopnjo hospitalizacije iz vseh razlogov in hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, pri skupini, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi s placebo skupino. Število hospitalizacij iz vseh razlogov v skupini, zdravljeni z adalimumabom, je bilo 0,18 na bolnikov-let proti 0,26 na bolnikov-let v placebo skupini. Podatki za hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, so 0,12 na bolnikov-let proti 0,22 na bolnikov-let.

Kakovost življenja

V študiji UC-II je zdravljenje z adalimumabom pripeljalo do izboljšanja rezultatov Vprašalnika o vnetni bolezni črevesa (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionaire).

Uveitis

Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 80 mg, ki

mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja ene teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizolon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski standardizirani odmerek prednizolona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z inaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizolon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah ´čas do neuspeha zdravljenja´. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Bolniki, ki so zaključili študiji UV I in UV II, so bili primerni za vključitev v nenadzorovano, dolgoročno, podaljšano študijo, s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolnikom je bilo dovoljeno prejemati zdravilo v preskušanju tudi po 78. tednu, dokler niso imeli dostopa do zdravila Humira.

Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (glejte preglednico 24). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek zdravila Humira na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebu (glejte sliko 2).

Preglednica 24
Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza **Zdravljenje**	**N**	**Neuspeh** **N (%)**	**Srednji čas do neuspeha (meseci)**	**RT[a]**	**IZ 95 % za RT[a]**	***P* Vrednost**[b]
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

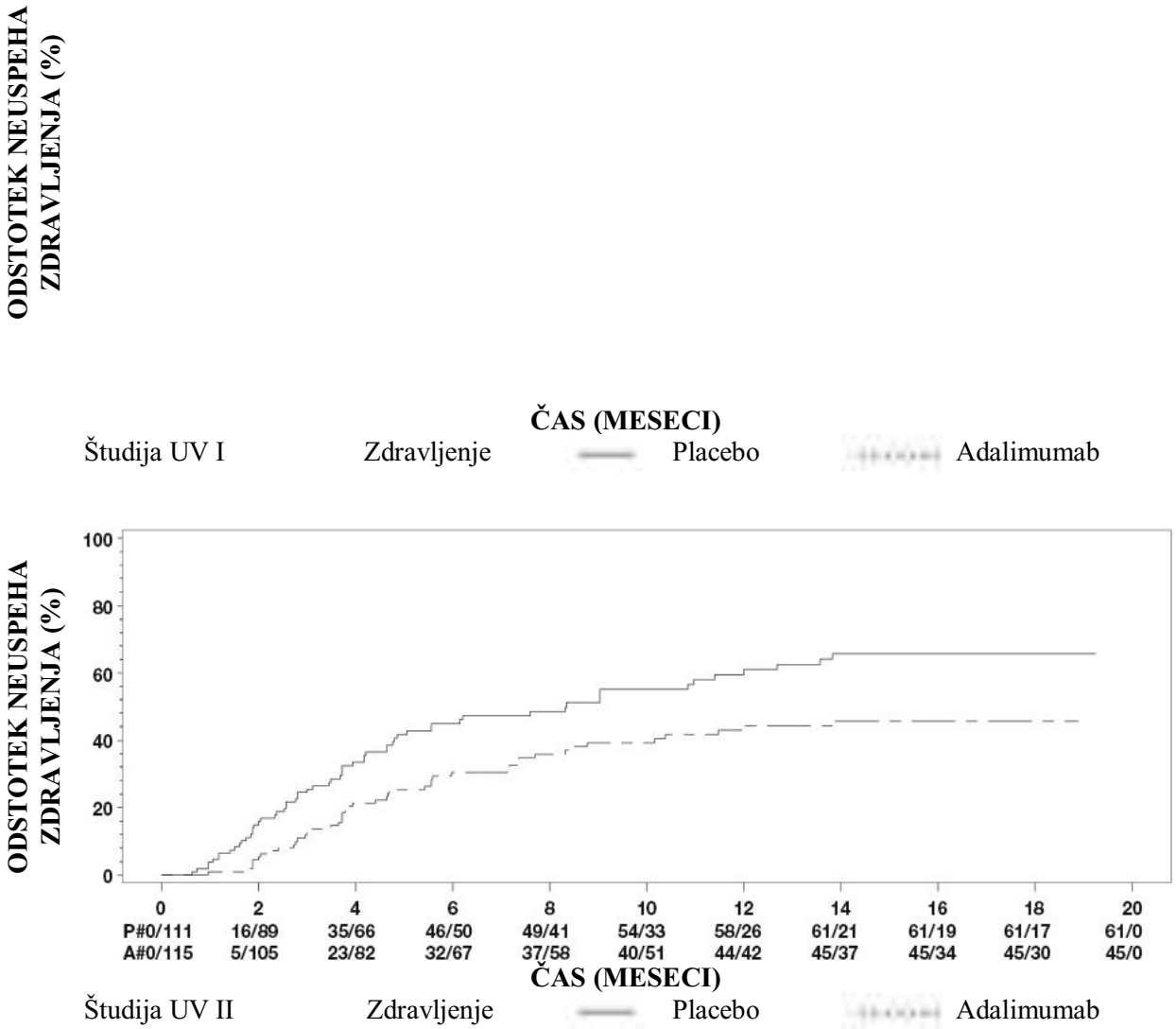
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

[d] RT adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.

[e] 2-stranska vrednost p testa log-rank.

[f] NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preiskovancev je imelo dogodek.

Slika 2: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednem (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)



Opomba: P# = Placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = HUMIRA (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede številk v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 46 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zapletov, sekundarno ob diabetični retinopatiji zaradi kirurškega posega sive mrene ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78. tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore $\leq$ 0,5+, motnost steklovine $\leq$ 0,5+) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku $\leq$ 7,5 mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % očeh v 78. tednu. Podatki, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih

bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov in 8 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravil, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist zdravila Humira za večino podrezultatov s statistično značilno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist zdravila Humira v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Pri bolnikih v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III so v obdobju od 6 do 12 mesecev ob različnih časih večkrat določali protitelesa proti adalimumabu. V preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so protitelesa proti adalimumabu odkrili pri 5,5 % (58/1053) bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,5 % (2/370), ki so dobivali placebo. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 12,4 %, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 0,6 %.

Med bolniki s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let, so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 15,8 % (27/171) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 25,6 % (22/86) bolnikov, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 5,9 % (5/85) bolnikov. Med bolniki s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 let ali 4 leta in več in so tehtali <15 kg, so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 7 % (1/15) bolnikov, en bolnik je sočasno prejemal metotreksat.

Pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 10,9 % (5/46) bolnikov, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 13,6 % (3/22) bolnikov, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 8,3 % (2/24) bolnikov.

Med bolniki s psoriatičnim artritisom so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 38/376 (10 %) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 13,5 % (24/178 bolnikov), pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 7 % (14 od 198 bolnikov).

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 17/204 (8,3 %) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 16/185 (8,6 %), pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 1/19 (5,3 %).

Pri bolnikih z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom so protitelesa proti adalimumabu odkrili pri 8/152 preiskovancev (5,3 %), ki so jih neprekinjeno zdravili z adalimumabom.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so identificirali protitelesa proti adalimumabu pri 7 od 269 bolnikov (2,6 %) in pri 19 od 487 bolnikov (3,9 %) z ulceroznim kolitisom.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 77 od 920 preiskovancev (8,4 %), ki so dobivali monoterapijo z adalimumabom.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, ki so prejemali dolgotrajno monoterapijo z adalimumabom in so sodelovali v študiji prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja, je bil delež protiteles proti adalimumabu po ponovnem zdravljenju (11 od 482 bolnikov; 2,3 %) podoben kot pred prenehanjem uporabe (11 od 590 bolnikov; 1,9 %).

Pri pediatričnih bolnikih s psoriazo so bila protitelesa proti adalimumabu odkrita pri 5/38 oseb (13 %), ki so bile zdravljene z monoterapijo adalimumaba 0,8 mg/kg.

Pri bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa so bila protitelesa proti adalimumabu odkrita pri 10/99 oseb (10,1 %), ki so bile zdravljene z adalimumabom.

Delež pediatričnih bolnikov z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab in razvili protitelesa proti adalimumabu, je bil 3,3 %.

Pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim uveitisom so bila protitelesa proti adalimumabu odkrita pri 4,8 % (12/249) bolnikov, ki so jih zdravili z adalimumabom.

Delež pediatričnih bolnikov z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab in razvili protitelesa proti adalimumabu, je bil 3 %.

Ker so analize imunogenosti specifične za posamezno zdravilo, primerjava z deleži protiteles pri drugih zdravilih ne pride v poštev.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v dveh študijah (pJIA I in II) pri otrocih z aktivnim poliartikularnim ali poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, z različnimi tipi začetka JIA (najpogosteje negativen revmatoidni faktor ali pozitiven poliartritis in razširjen oligoartritis).

pJIA I

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v multicentrični randomizirani dvojno slepi študiji vzporednih skupin pri 171 otrocih (starih od 4 do 17 let) s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom. V odprti uvajalni fazi so bolnike stratificirali v dve skupini: zdravljene z metotreksatom in zdravljene brez metotreksata. Bolniki v stratumu brez metotreksata le-tega sploh še niso dobivali ali so ga nehali dobivati vsaj dva tedna pred uporabo raziskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in/ali prednizona (≤ 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) zdravila Humira vsak drugi teden. Preglednica 25 prikazuje porazdelitev bolnikov po starosti ter najmanjšem, srednjem in največjem odmerku, prejetem med odprto uvajalno fazo.

Preglednica 25
Porazdelitev bolnikov po starosti in odmerku adalimumaba, ki so ga dobivali med odprto uvajalno fazo

Starostna skupina	Izhodiščno število bolnikov n (%)	Najmanjši, srednji in največji odmerek
4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
13 do 17 let	69 (40,4)	25, 40 in 40 mg

Bolniki, ki so 16. teden dosegli odziv »Paediatric ACR« 30, so bili primerni za randomizacijo v dvojno slepo fazo in so nadaljnjih 32 tednov ali do zagona bolezni vsak drugi teden dobili zdravilo

Humira 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) ali placebo. Merila zagona bolezni so bila opredeljena kot poslabšanje ≥ 3 od 6 osnovnih meril Paediatric ACR za ≥ 30 % v primerjavi z izhodiščem, ≥ 2 aktivna sklepa in izboljšanje ne več kot 1 od 6 meril za > 30 %. Po 32 tednih ali v primeru zagona bolezni so bili bolniki primerni za vključitev v odprto podaljšano fazo.

Preglednica 26
Odzivi »Ped ACR« 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum	**Metotreksat**		**Brez metotreksata**	
Faza				
Odprta uvajalna faza 16 tednov				
Odziv »Ped ACR« 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultati učinkovitosti				
Dvojno slepa 32 tednov	Zdravilo Humira / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Zdravilo Humira (N = 30)	Placebo (N = 28)
Zagon bolezni na koncu 32-tedenskega obdobja[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Srednji čas do zagona bolezni	> 32 tednov	20 tednov	> 32 tednov	14 tednov

[a] Odzivi »Ped ACR« 30/50/70 so bili 48. teden značilno večji kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Med bolniki, ki so se odzvali 16. teden (n = 144), so se odzivi »Paediatric ACR« 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do 6 let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali zdravilo Humira. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preiskovancev, od tega 11 iz izhodiščne starostne skupine od 4 do 12 let in 8 iz izhodiščne starostne skupine od 13 do 17 let.

Celotni odzivi so bili med zdravljenjem s kombinacijo zdravila Humira in metotreksata na splošno boljši in pri manj bolnikih so se pojavila protitelesa kot med zdravljenjem samo z zdravilom Humira. Z upoštevanjem teh ugotovitev je zdravilo Humira priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, za katere uporaba metotreksata ni primerna (glejte poglavje 4.2).

pJIA II

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v odprti, multicentrični študiji pri 32 otrocih (starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg) z zmernim do zelo aktivnim poliartikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejemali zdravilo Humira v odmerku 24 mg/m^2 telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkraten odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSPVZ.

12. teden je bil odziv PedACR30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preiskovancev s PedACR50/70/90 so bili 12. teden 90,3 %/61,3 %/38,7 % in 24. teden 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Med tistimi, ki so se odzvali (Paediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejemali zdravilo Humira. Vsega skupaj je bilo 60 tednov ali več zdravljenih 20 preiskovancev.

Artritis, povezan z entezitisom

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitisom. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje bodisi 24 mg/m^2 telesne površine zdravila Humira do največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejemali 24 mg/m^2 telesne površine zdravila Humira do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim zmanjšanjem za -62,6 % (mediana sprememba -88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejemala zdravilo Humira v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejemala placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu pri 26 od 31 (84 %) bolnikov, ki so ostali v študiji in ki so prejemali zdravilo Humira. Čeprav ni statistično značilno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Paediatric ARC 50 in Paediatric ARC 70.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost zdravila Humira je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 114 pediatričnih bolnikov od 4. leta starosti, s hudo kronično psoriazo v plakih (definirano z zdravnikovo globalno oceno (PGA – Physician's Global Assessment) ≥ 4 ali > 20 % zajete telesne površine ali > 10 % zajete telesne površine z zelo grobimi lezijami ali indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 ali ≥ 10 s klinično pomembnim zajetjem obraza, genitalij ali dlani/stopal), ki ni bila ustrezno nadzorovana s topikalnim zdravljenjem in helioterapijo ali fototerapijo.

Bolniki so prejemali zdravilo Humira v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1 – 0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 27: Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

	MTX[a] N = 37	Humira 0,8 mg/kg vsak drugi teden N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisto/minimalno[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = metotreksat [b] P = 0,027, Humira 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX [c] P = 0,083, Humira 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX		

Bolniki, ki so dosegli PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, so bili z zdravljenja odpuščeni in spremljani do 36 tednov glede izgube nadzora nad boleznijo (tj. poslabšanje PGA za najmanj 2 stopnji). Bolniki so bili nato znova zdravljeni z adalimumabom v odmerku 0,8 mg/kg vsak drugi teden še nadaljnjih 16 tednov, pri čemer so bile opažene stopnje odziva podobne kot v prejšnjem dvojno slepem obdobju: odziv PASI 75 pri 78,9 % (15 od 19 oseb) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 oseb).

V odprtem obdobju študije so se odzivi PASI 75 in PGA čisto ali minimalno ohranili še do dodatnih 52 tednov brez novih varnostnih ugotovitev.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Kliničnih študij z zdravilom Humira pri mladostnikih s HS ni. Učinkovitost adalimumaba za zdravljenje mladostnikov s HS je napovedana na podlagi dokazane učinkovitosti in razmerja med izpostavljenostjo in odzivom pri odraslih bolnikih s HS ter verjetnosti, da so potek bolezni, patofiziologija in učinek zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolnikih, pri enaki ravni izpostavljenosti. Varnost priporočenega odmerka adalimumaba pri populaciji mladostnikov s HS temelji na varnostnem profilu indikacij adalimumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih pri podobnih ali pogostejših odmerkih (glejte poglavje 5.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je bilo ocenjeno v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 mg ali ≥ 40 mg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD) definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi bolniki so nezaslepljeno prejeli indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na njihovo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu bolniki z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40mg v tem vrstnem redu bolniki z < 40 kg.

V 4. tednu so bili bolniki glede na njihovo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1:1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 28.

Preglednica 28
Vzdrževalni režim

Masa bolnika	**Majhni odmerek**	**Standardni odmerek**
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

<u>*Rezultati učinkovitosti*</u>

Primarni cilj študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10.

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 29. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 30.

Preglednica 29 Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih PCDAI klinična remisija in odziv			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 93	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 95**	**P vrednost***
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038
*p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku			

Preglednica 30 Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden**	**P vrednost[1]**
Prenehanje s kortikosteroidi	**N = 33**	**N = 38**	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303
[1]p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku. [2]Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno v 26. tednu ali po njem po raziskovalčevi diskreciji, če je bolnik izpolnjeval kriterije kliničnega odziva. [3]definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku			

V obeh skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kvalitete življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni v multicentrični, randomizirani, dvojno slepem študiji pri 93 pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 17 let, z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno od 2 do 3 točk, potrjeno s centralno odčitano endoskopijo), ki so imeli nezadosten odziv ali intoleranco na konvencionalno zdravljenje. Približno 16 % bolnikov v študiji je imelo neuspešno predhodno zdravljenje z zaviralci TNF. Bolnikom, ki so ob vključitvi v študijo prejemali kortikosteroide, je bilo po 4. tednu dovoljeno postopno zmanjševanje zdravljenja s kortikosteroidi.

V indukcijskem obdobju študije so randomizirali 77 bolnikov v razmerju 3 : 2, tako da so prejemali dvojno slepo zdravljenje z zdravilom Humira z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. Obe skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu. Po spremembi zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejemalo zdravljenje z zdravilom Humira z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.

V 8. tednu so 62 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po delni oceni Mayo (PMS – Partial Mayo Score; opredeljen kot zmanjšanje PMS ≥ 2 točki in ≥ 30 % glede na izhodišče), uravnoteženo randomizirali tako, da so prejemali dvojno slepo vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Humira z odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (VT) ali z vzdrževalnim odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (VDT). Pred spremembo zasnove študije so 12 dodatnih bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po PMS, randomizirali tako, da so prejemali placebo, niso pa jih vključili v potrditveno analizo učinkovitosti.

Zagon bolezni je bil opredeljen kot povečanje PMS za najmanj 3 točke (za bolnike s PMS od 0 do 2 v 8. tednu), najmanj 2 točki (za bolnike s PMS od 3 do 4 v 8. tednu) ali najmanj 1 točko (za bolnike s PMS od 5 do 6 v 8. tednu).

Bolnike, ki so dosegli merila za zagon bolezni v 12. tednu ali pozneje, so randomizirali tako, da so prejeli ponovni začetni odmerek 2,4 mg/kg (največ 160 mg) ali odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) ter potem še naprej prejemali svoj določeni vzdrževalni režim odmerjanja.

Rezultati učinkovitosti

Soprimarna opazovana izida v študiji sta bila klinična remisija po PMS (opredeljena kot PMS ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 8. tednu in klinična remisija po FMS (Full Mayo Score – popolna ocena Mayo) (opredeljena kot ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 52. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv po PMS v 8. tednu.

Stopnje klinične remisije po PMS v 8. tednu pri bolnikih v vsaki od skupin z dvojno slepim indukcijskim zdravljenjem z zdravilom so predstavljene v preglednici 31.

Preglednica 31: Klinična remisija po PMS v 8. tednu

	Humira[a] **Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu** N = 30	**Humira[b, c]** **Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu** N = 47
Klinična remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu [b] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu [c] Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom zdravila Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanega izida		

V 52. tednu so pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg), ocenili klinično remisijo po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinični odziv po FMS (opredeljen kot

zmanjšanje ocene Mayo ≥ 3 točke in ≥ 30 % glede na izhodišče) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, sluznično celjenje (opredeljeno kot endoskopsko podoceno Mayo ≤ 1) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinično remisijo po FMS pri bolnikih z remisijo v 8. tednu in delež udeležencev z remisijo brez kortikosteroidov po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu (preglednica 32).

Preglednica 32: Rezultati učinkovitosti v 52. tednu

	Humira[a] **Največ 40 mg vsak drugi teden** N = 31	**Humira[b]** **Največ 40 mg vsak teden** N = 31
Klinična remisija pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinični odziv pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Sluznično celjenje pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinična remisija pri bolnikih z remisijo po PMS v 8. tednu	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija brez kortikosteroidov pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden [b] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden [c] Pri bolnikih, ki so ob izhodišču sočasno prejemali kortikosteroide Opomba: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih izidov v 52. tednu		

Dodatni eksploracijski opazovani izidi učinkovitosti so zajemali klinični odziv po kazalniku aktivnosti ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (opredeljen kot zmanjšanje kazalnika PUCAI ≥ 20 točk glede na izhodišče) in klinično remisijo po kazalniku PUCAI (opredeljena kot zmanjšanje kazalnika PUCAI < 10) v 8. tednu in 52. tednu (preglednica 33).

Preglednica 33: Rezultati eksploracijskih opazovanih izidov po kazalniku PUCAI

	8. teden	
	Humira[a] **Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu** N = 30	**Humira[b,c]** **Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu** N = 47
Klinična remisija po PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinični odziv po PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. teden	
	Humira[d] **Največ 40 mg vsak drugi teden** N = 31	**Humira[e]** **Največ 40 mg vsak teden** N = 31
Klinična remisija po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)

Klinični odziv po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

[a] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu
[b] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu
[c] Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom zdravila Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu
[d] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden
[e] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden
Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu
Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanih izidov
Opomba 3: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih izidov v 52. tednu

Od bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, ki so med vzdrževalnim obdobjem prejeli ponovno zdravljenje z začetnim odmerkom, sta 2/6 (33 %) dosegla klinični odziv po FMS v 52. tednu.

Kakovost življenja

V skupinah, zdravljenih z zdravilom Humira, so klinično pomembna izboljšanja glede na izhodišče opažali z vprašalnikom IMPACT III in vprašalnikom za negovalce o zmanjšanju delovne storilnosti in dejavnosti (WPAI – Work Productivity and Activity Impairment).

Klinično pomembna povečanja (izboljšanje) hitrosti rasti glede na izhodišče so opažali pri skupinah, zdravljenih z adalimumabom, klinično pomembna povečanja (izboljšanje) indeksa telesne mase glede na izhodišče so opažali pri udeležencih, ki so prejemali visoki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

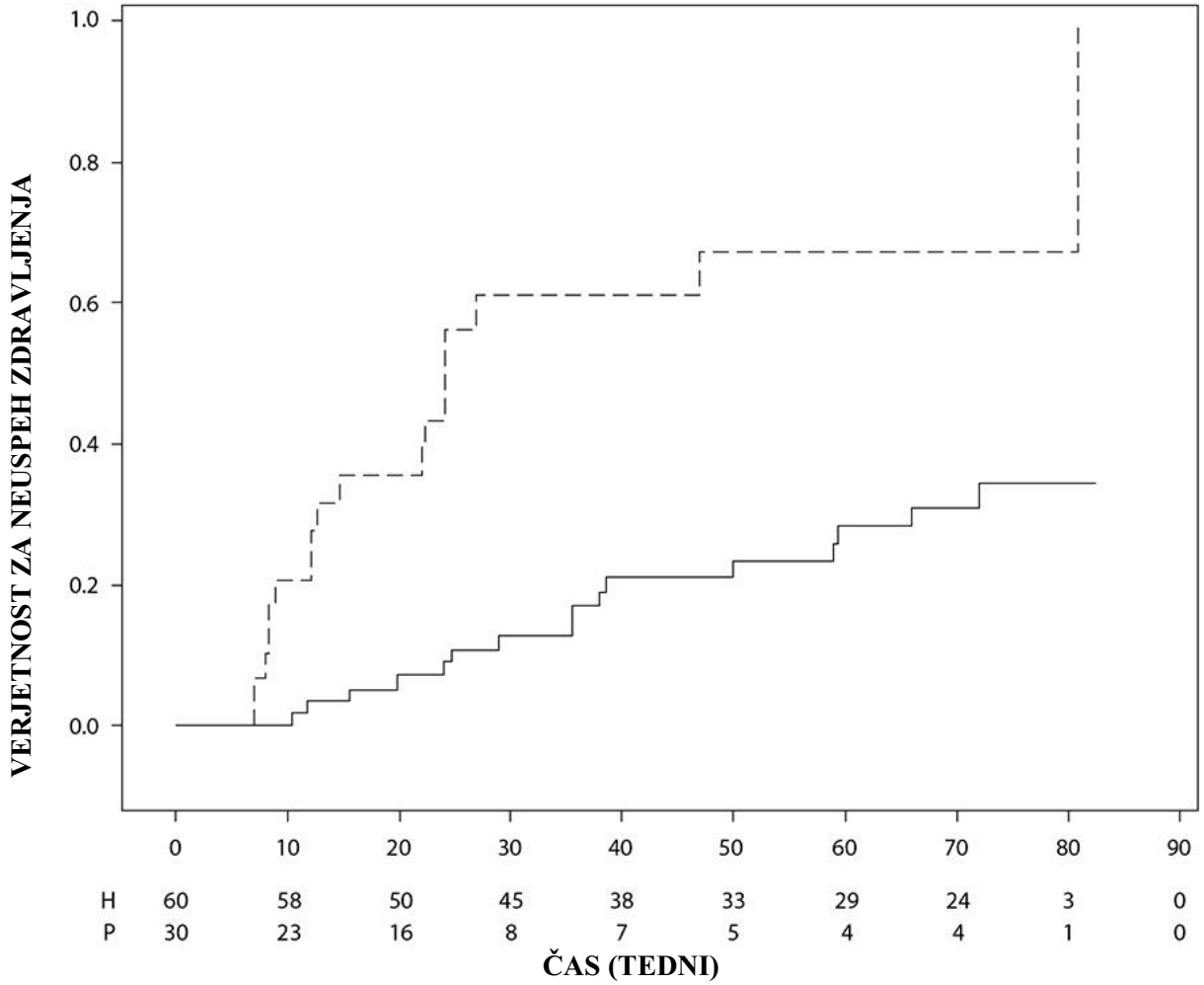
Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil "čas do neuspeha zdravljenja". Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja so bili poslabšanje ali vztrajno ne-izboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitev zdravljenja za daljše časovno obdobje.

Klinični odziv

Adalimumab je značilno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 3, $p < 0,0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna za bolnike, ki so se zdravili s placebom, medtem ko mediani čas do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh bolnikov. Adalimumab je značilno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti (HR = 0,25 [95 % IZ: 0,12, 0,49]).

Slika 3: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); H = HUMIRA (število rizičnih preiskovancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Po uporabi 24 mg/m^2 (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija

adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti merjene od 20. do 48. tedna) med uporabo adalimumaba brez metotreksata 5,6 ± 5,6 µg/ml (koeficient variacije 102 %) in med uporabo z metotreksatom 10,9 ± 5,2 µg/ml (koeficient variacije 47,7 %).

Pri bolnikih s poliartikularnim JIA, starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg, ki so prejemali adalimumab v odmerku 24 mg/m^2, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja 6,0 ± 6,1 µg/ml (KV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 7,9 ± 5,6 µg/ml (KV 71,2 %) med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju 24 mg/m^2 (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) 8,8 ± 6,6 µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 11,8 ± 4,3 µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Po subkutanem dajanju 40 mg adalimumaba vsak drugi teden odraslim bolnikom z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (merjena v 68. tednu) 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden 5 µg/ml.

Po dajanju adalimumaba 0,8 mg/kg (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pediatričnim bolnikom s kronično psoriazo v plakih, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % KV).

Pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa doseže odmerek 160 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 80 mg zdravila Humira 2. teden, najmanjšo koncentracijo adalimubaba v serumu približno 7 do 8 µg/ml v 2. tednu in v 4. tednu. Najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 8 do 10 µg/ml med 12. tednom in 36. tednom pri zdravljenju z odmerkom 40 mg adalimumaba vsak teden.

Izpostavljenost adalimumabu pri mladostnikih s HS je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Priporočena shema odmerjanja pri mladostnikih s HS je 40 mg vsak drugi teden. Ker lahko velikost telesa vpliva na izpostavljenost adalimumabu, lahko mladostnikom z večjo telesno maso in nezadostnim odzivom na zdravljenje koristi jemanje priporočenega odmerka za odrasle, 40 mg vsak teden.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 40 mg zdravila Humira 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 80 mg zdravila Humira 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile 15,7 ± 6,6 µg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in 10,6 ± 6.1 µg/ml pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na njihovi randomizirani terapiji, so bile povprečne najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu 9,5 ± 5,6 µg/ml v skupini s standardnim odmerkom in 3,5 ± 2,2 µg/ml v

skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, tedensko) in 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, tedensko).

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom doseže polnilni odmerek 160 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 40 mg zdravila Humira 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 μg/ml. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden, so ugotovili povprečno najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 μg/ml.

Potem ko so pediatričnim bolnikom z ulceroznim kolitisom subkutano aplicirali odmerek na osnovi telesne mase, in sicer 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 5,01 ± 3,28 μg/ml. Pri bolnikih, ki so prejemali 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 15,7 ± 5,60 μg/ml.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 80 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 μg/ml.

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UC, CD ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CD in UC).

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)) je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 50 odziva (EC50) je bila 3 μg/ml (95% IZ: 1-6 μg/ml).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psoriazo v plakih sta bili za PASI 75 (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) in za PGA (PGA – Physician's Global Assessment) čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 μg/ml (95% IZ 0,4-47,6 in 1,9-10,5).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tistega, ki ni vezan na

protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven protiteles proti adalimumabu.

Okvara jeter ali ledvic

Zdravila Humira niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah *Cynomolgus* z odmerki 0,30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid
polisorbat 80
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik zdravila Humira se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 25 ºC za obdobje do 14 dni. Injekcijska brizga ali injekcijski peresnik morata biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabita v 14 dneh, ju je potrebno zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Zdravilo Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batno zaporko (bromobutilni kavčuk) in z iglo z varovalnim pokrovčkom (termoplastični elastomer).

Pakiranja:
- 1 napolnjena injekcijska brizga (0,8 ml sterilne raztopine) z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.
- 2 napolnjeni injekcijski brizgi (0,8 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem, v pretisnem omotu.
- 4 napolnjene injekcijske brizge (0,8 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem, v pretisnem omotu.
- 6 napolnjenih injekcijskih brizg (0,8 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem, v pretisnem omotu.

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo
Zdravilo Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) za enkratno uporabo, opremljeni s ščitnikom za iglo, za zdravniško in bolnišnično uporabo. Injekcijska brizga je narejena iz stekla tipa I z batno zaporko (bromobutilni kavčuk) in igle z zaščitnim pokrovčkom (termoplastični elastomer).

Pakiranja:
1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo (0,8 ml sterilne raztopine) v pretisnem omotu in 1 alkoholni zloženec.

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Zdravilo Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, ki ga uporabi bolnik, vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo. Injekcijska igla znotraj peresnika je narejena iz stekla tipa I z batno zaporko (bromobutilni kavčuk) in igle z varovalnim pokrovčkom (termoplastični elastomer).

Pakiranja:
- 1 napolnjen injekcijski peresnik (0,8 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema v pretisnem omotu.
- 2 napolnjena injekcijska peresnika (0,8 ml sterilne raztopine), vsak z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.
- 4 napolnjeni injekcijski peresniki (0,8 ml sterilne raztopine), vsak z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.
- 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (0,8 ml sterilne raztopine), vsak z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/03/256/002

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

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s ščitnikom za iglo
EU/1/03/256/006

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8 September 2003
Datum zadnjega podaljšanja: 8 September 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
En 0,4 ml napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom vsebuje 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Humira je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- Zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- Zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata.

Zdravilo Humira je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da zdravilo Humira upočasni hitrost napredovanja prizadetosti sklepov in izboljša telesno funkcijo, kadar se uporablja v kombinaciji z metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Zdravilo Humira je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti, ki se ne odzovejo ustrezno na eno ali več imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Zdravilo Humira je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno (za učinkovitost monoterapije glejte poglavje 5.1). Študije z zdravilom Humira pri bolnikih, mlajših od 2 let, niso bile izvedene.

Artritis, povezan z entezitisom

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih, starih 6 let in več, ki so se neustrezno odzvali ali so intolerantni za običajno zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih, ki se na konvencionalno terapijo ne odzovejo ustrezno.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje odraslih s hudim aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, toda z objektivnimi znaki vnetja s povišanimi CRP in/ali MRI, ki so nezadostno reagirali na ali ne prenašajo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID).

Psoriatični artritis

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih, če odziv na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatiki ni bil ustrezen. Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da zdravilo Humira upočasni hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov pri bolnikih s poliartikularno, simetrično podvrsto bolezni (glejte poglavje 5.1) in izboljša telesno funkcijo.

Psoriaza

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psoriaze v plakih pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje hude kronične psoriaze v plakih pri otrocih in mladostnikih od 4. leta starosti, ki so se neustrezno odzvali na ali niso ustrezni kandidati za topikalno zdravljenje in fototerapije.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje aktivne, zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (acne inversa) pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko HS zdravljenje (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Crohnova bolezen

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerneo do hudo aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen ciklus zdravljenja s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom, ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno

zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo in kortikosteroidom in/ali imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za tako zdravljenje.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se ne odzovejo zadostno na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-merkaptopurin (6-MP) ali azatioprin (AZA), ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in/ali 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali medicinske kontraindikacije za tako zdravljenje.

Uveitis

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje neinfekcijskega intermediarnega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje s kortikosteroidi, pri bolnikih s potrebo po zmanjšani uporabi kortikosteroidov ali pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje s kortikosteroidi neprimerno.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, starejših od 2 let, ki se niso ustrezno odzvali ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja, ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Humira mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Humira indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Humira, morajo dobiti posebno opozorilno kartico za bolnika.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo Humira lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem z zdravilom Humira je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila).

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek zdravila Humira za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji. Med zdravljenjem z zdravilom Humira je treba še naprej uporabljati metotreksat.

Med zdravljenjem z zdravilom Humira je mogoče nadaljevati z uporabo glukokortikoidov, salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, koristi povečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv običajno pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem času ne odzove na zdravljenje je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Prekinitev uporabe

Potrebna je lahko prekinitev uporabe, npr. pred operacijo ali če se pojavi resna okužba.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je zdravilo Humira po ponovni uvedbi, ki je sledila prekinitvi za 70 dni ali več, dosegla enako velik klinični odziv in je imela podobne varnostne značilnosti kot pred prekinitvijo.

Ankilozirajoči spondilitis, aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS in psoriatični artritis

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS in pri bolnikih s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba, apliciran v enkratni subkutani injekciji vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv ponavadi pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti, ali naj nadaljujejo zdravljenje.

Psoriaza

Priporočeno odmerjanje zdravila Humira za odrasle bolnike je začetni odmerek 80 mg subkutano in nato 40 mg subkutano vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku.

Če se bolnik med tem obdobjem ne odzove, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 16 tednov potreben natančen ponoven razmislek.

Od 16. tedna dalje lahko bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden koristi povečanje odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja z 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden je treba ponovno natančno pretehtati pri bolniku z nezadostnim odzivom na zdravljenje po povečanju odmerka (glejte poglavje 5.1). Če je z 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden dosežen zadosten odziv na zdravljenje, se lahko odmerek pozneje zmanjša na 40 mg vsak drugi teden.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Hidradenitis suppurativa

Priporočena shema odmerjanja zdravila Humira pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg na 1. dan (apliciran v obliki štirih 40 mg injiciranj v enem dnevu ali z dvema 40 mg injiciranjema na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje na 15. dan (apliciran v obliki dveh 40 mg injiciranj v enem dnevu). Čez dva tedna (29. dan) nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (aplicirano v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu). Med zdravljenjem z zdravilom Humira lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporoča se, da med zdravljenjem z zdravilom Humira bolnik izpira HS lezije s topikalnim antiseptikom.

Če se bolniku stanje po 12. tednih ne izboljša, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 12 tednov potreben natančen ponoven premislek.

Če je potrebno z zdravljenjem prekiniti, lahko ponovno uvedete zdravljenje z zdravilom Humira odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (glejte poglavje 5.1).

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično pretehtati (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja zdravila Humira med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo 80 mg 0. teden in nato 40 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, lahko uporabite shemo 160 mg 0. teden (aplicirano kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg 2. teden (aplicirano kot dve 40 mg injekciji na en dan). Ob tem se morate zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati zdravilo Humira, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče zdravilo Humira znova uvesti. Izkušenj s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem, je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Humira na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba nadaljevanje zdravljenja dobro pretehtati.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis

Priporočena shema odmerjanja zdravila Humira med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom 160 mg 0. teden (aplicirano kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden (aplicirano kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu). Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden.

Med vzdrževalnim zdravljenjem je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Humira na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv po navadi dosežen v 2-8 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, zdravljenja ni priporočljivo nadaljevati.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis

Priporočeni začetni odmerek zdravila Humira za odrasle bolnike z uveitisom je 80 mg, čemur sledi 40 mg odmerek vsak drugi teden, ki se ga začne dajati en teden po začetnem odmerku. O začetku zdravljenja samo z zdravilom Humira so izkušnje omejene. Zdravljenje z zdravilom Humira se lahko začne v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali z drugimi nebiološkimi imunomodulatorji. Kortikosteroide, ki se jih daje sočasno, se lahko postopoma ukinja v skladu s klinično prakso, z začetkom dva tedna po začetku zdravljenja z zdravilom Humira.

Priporočljivo je, da se vsako leto ocenijo koristi in tveganja nadaljnjega dolgotrajnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Posebne populacije

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter in/ali ledvic

Zdravilo Humira pri teh populacijah bolnikov še ni bila preskušena, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis od 2. leta starosti

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih 2 leti in več, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Humira se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Humira pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
10 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv ponavadi dosežen v 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila Humira pri bolnikih, starih manj kot 2 leti, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Artritis, povezan z entezitisom

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih 6 let in

več, temelji na telesni masi (preglednica 2). Zdravilo Humira se odmerja vsak drugi teden v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Humira pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg do < 30 kg	20 mg vsak drugi teden
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden

Zdravila Humira niso preučevali pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, starih manj kot 6 let.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Psoriatični artritis in aksialni spondiloartritis, vključno z ankiloznim spondilitisom

Uporaba zdravila Humira pri pediatrični populaciji za indikaciji ankilozni spodilitis in psoriatični artritis ni primerna.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih s psoriazo v plakih, starih od 4 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 3). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 3. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

Masa bolnika	Režim odmerjanja
15 kg to < 30 kg	Začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi odmerek 20 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku
≥ 30 kg	Začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku

O neprekinjenem zdravljenju po 16. tednu je treba skrbno premisliti pri bolniku, ki se v tem obdobju ni odzval na zdravljenje.

Če je indicirano vnovično zdravljenje z zdravilom Humira, je treba upoštevati zgoraj navedena navodila za odmerjanje in trajanje zdravljena.

Varnost zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih je bila ocenjena za povprečno obdobje 13 mesecev.

Zdravilo Humira ni namenjeno za uporabo pri otrocih, starih manj kot 4 leta, za to indikacijo.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih (starejših od 12 let, ki tehtajo najmanj 30 kg)

Kliničnih študij z zdravilom Humira pri mladostnikih s HS ni. Odmerjanje zdravila Humira pri teh bolnikih je bilo določeno na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, v obliki subkutane injekcije.

Pri mladostnikih z nezadostnim odzivom na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden je možno razmisliti o povečanju odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Med zdravljenjem z zdravilom Humira lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Humira bolnik vsak dan uporablja topikalno antiseptično čistilno sredstvo za čiščenje lezij HS.

Po 12 tednih je treba nadaljevanje zdravljenja pri bolniku, pri katerem v tem obdobju ni prišlo do izboljšanja, vnovič skrbno pretehtati.

Če je treba zdravljenje prekiniti, je možno zdravljenje z zdravilom Humira znova uvesti, kakor je primerno.

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično ovrednotiti (glejte podatke za odrasle bolnike v poglavju 5.1).

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 12 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 4). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 4. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Masa bolnika	**Začetni odmerek**	**Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu**
< 40 kg	• 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu	40 mg vsak drugi teden

Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se odmerek lahko poveča:
- < 40 kg: 20 mg vsak teden
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 12. tedna, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, starih manj kot 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, starih 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 5). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 5. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom

Masa bolnika	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu*
< 40 kg	• 80 mg v 0. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) in • 40 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 40 mg injekcije)	• 40 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 160 mg v 0. tednu (apliciran v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) in • 80 mg v 2. tednu (apliciran v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu)	• 80 mg vsak drugi teden

* Pediatrični bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo zdravilo Humira, naj nadaljujejo zdravljenje s svojim predpisanim vzdrževalnim odmerkom.

Če se bolnik v 8 tednih ne odzove na zdravljenje, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 6). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Izkušenj z zdravilom Humira pri zdravljenju uveitisa pri pediatričnih bolnikih brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom ni.

Preglednica 6. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
< 30 kg	20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

Na začetku zdravljenja z zdravilom Humira se lahko pri bolnikih < 30 kg uporabi polnilni odmerek 40 mg in pri bolnikih ≥ 30 kg polnilni odmerek 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Klinični podatki o uporabi polnilnega odmerka zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni primerna.

Priporočljivo je, da se tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja ovrednotijo enkrat na leto (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Način uporabe

Zdravilo Humira se uporablja kot subkutana injekcija. Podrobna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Humira je na voljo v drugih jakostih in oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom, da bi izboljšali sledljivost bioloških zdravil, morata biti ime in številka serije uporabljenega zdravila jasno zabeležena.

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF), so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena pljučna funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolnike je zato treba pred, med in po zdravljenju z zdravilom Humira natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom Humira se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane. Pred začetkom zdravljenja je treba tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Humira pretehtati pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi, in bolnikih, ki so potovali na območja, kjer obstaja veliko tveganje tuberkuloze ali endemičnih mikoz, npr. histoplazmoze, kokcidioidomikoze ali blastomikoze (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Humira pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati in opraviti morajo popolno diagnostično obravnavo. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Humira prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Humira je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira, so bile opisane resne okužbe, vključno s sepso, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb, npr. listerioza, legioneloza in pnevmocistična okužba.

Med drugimi resnimi okužbami, zabeleženimi v kliničnih preskušanjih, so bile pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno oceno bolnikove anamneze tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z ljudmi z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave (tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov) (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo in rezultate teh preiskav je priporočljivo vpisati v opozorilno kartico za bolnika. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabelih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Humira ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba korist in tveganje zdravljenja z zdravilom Humira zelo natančno pretehtati.

Če sumite na latentno tuberkulozo, se posvetujte z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če ugotovite latentno tuberkulozo, morate pred uvedbo zdravila Humira začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Humira razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo kljub negativnemu testu za tuberkulozo in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju za tuberkulozo, so se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, pojavili primeri reaktivacije tuberkuloze. Nekaterim bolnikom, ki so bili uspešno zdravljeni zaradi aktivne tuberkuloze, se je med terapijo z zdravilom Humira ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem z zdravilom Humira ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje telesne mase, nekoliko zvišano telesno temperaturo, ravnodušnost).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso pojavljale vedno, zato je v primerih njihovega nastanka prihajalo do zamud pri ustreznem zdravljenju, kar je včasih povzročilo smrt.

Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druge resne sistemske bolezni (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Humira nemudoma prekiniti. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega antimikotičnega zdravljena potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacijo hepatitisa B so opažali pri bolnikih, ki so dobivali antagonist TNF (vključno z zdravilom Humira) in ki so bili kronični nosilci virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki so pozitivni na okužbo s hepatitisom B, se priporoča posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje okužb s hepatitisom B.

Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Humira, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo zdravila Humira prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti TNF, z zdravilom Humira vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Humira pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega ali perifernega živčevja je potrebna previdnost; če se razvije katera od teh bolezni, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Humira. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

V kliničnih študijah so bile redke resne alergijske reakcije, povezane z zdravilom Humira. Z zdravilom Humira povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi zdravila Humira so prejeli poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Humira nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z zdravilom Humira, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih preizkušanj z antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejemali antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi

primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični limfom celic T. Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi zdravila Humira so se nekateri od hepatospleničnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in zdravila Humira.Tveganja za razvoj hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Humira, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih bi se zdravljenje z zdravilom Humira nadaljevalo po pojavu malignoma, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z zdravilom Humira pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Humira in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazo, ki so kdaj prejemali PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merklovih celic pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF , vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, antagonista TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo zdravila Humira so poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo zdravila Humira pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom Humira.

Cepljenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, ni.

Za pediatrične bolnike je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Humira, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični študiji z drugim antagonistom TNF so opažali poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Humira uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Humira kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Humira prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Humira lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z zdravilom Humira na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju z zdravilom Humira pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja z zdravilom Humira ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARDS (tj.anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem z zdravilom Humira potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z zdravilom Humira opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da zdravilo Humira ne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši

Pri bolnikih nad 65 let, ki so prejemali zdravilo Humira, je bila pogostost resnih okužb večja (3,7 %) kot pri tistih pod 65 let starosti (1,5 %). Nekateri so imeli smrtni izid. Posebna pozornost glede tveganja okužb je potrebana pri zdravljenju starejših.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Humira so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so zdravilo Humira jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so jo jemali hkrati z metotreksatom. Če je bilo zdravilo Humira uporabljeno skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba zdravila Humira brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija zdravila Humira in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

Kombinacija zdravila Humira in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 "Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF").

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira.

Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjmi defekti ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjim defektom ob rojstvu, je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1.31, 95 % interval zaupanja 0.38-4.52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1.14, 95 % interval zaupanja 0.31-4.16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1.10 (95 % interval zaupanja 0.45-2.73) z RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovo raziskave.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNFα, bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potrebno.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0.1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko razpoložljivost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Humira lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Humira ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Humira se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravilo Humira so raziskali pri 9506 bolnikih v kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključile bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom (ankilozirajočim spondilitisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. Kontrolirane študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6089 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali zdravilo Humira, in 3801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, kontroliranim delom študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, je bil 5,9 % v skupini, ki je prejemala zdravilo Humira, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje so spontano poročali o okužbah (kot je nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in sinusitis), reakcijah na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobolu in mišičnoskeletni bolečini.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z zdravilom Humira. Antagonisti TNF, kot je Humira, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku. Poročali so tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženih pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov je osnovan na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja zdravila in jih razvršča po organskih sistemih in pogostnosti v preglednici 7, spodaj: zelo pogosti (≥1/10), pogosti (≥1/100 do <1/10), občasni (≥1/1.000 do <1/100), redki (≥1/10.000 do <1/1.000) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) (< 1/10.000). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 7
Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepso, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vklučno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe centralnega živčevja (vključno z virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokcidioidomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divertikulitis[1)]
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	pogosti	karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom,) benigni tumor
	občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), maligni melanom**
	redki	levkemija[1)]

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom[1)], karcinom Merklovih celic (nevroendokrini karcinom kože)[1)], Kaposijev sarkom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza[1)], vaskulitis
	redki	anafilaksa[1)]
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokalemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipoastezijo), migrena, stisnenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki[1)], tremor, nevropatija
	redki	multipla skleroza demielinizirajoče bolezni (npr. optični nevritis, sindrom Guillain-Barré)[1)]
Očesne bolezni	pogosti	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis, vnetje veke, otekanje oči,

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	občasni	diplopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vertigo
	občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti	tahikardija
	občasni	miokardni infarkt[1)] aritmija kongestivno srčno popuščanje
	redki	zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	občasni	aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti	astma, dispneja, kašelj
	občasni	pljučni embolizem[1)] intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralna efuzija[1)]
	redki	pljučna fibroza[1)]
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija[1)]

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holelitiaza, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina v krvi
	redki	hepatitis reaktivacija hepatitisa B[1)] avtoimunski hepatitis[1)]
	neznana pogostnost	odpoved jeter[1)]
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	pogosti	poslabšanje ali pojav psoriaze (vključno s palmplantarno pustularno psoriazo)[1)] urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), lomljenje nohtov, čezmerno znojenje, alopecija[1)], srbenje
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem[1)] sindrom Stevens-Johnson[1)], angioedem[1)], kožni vaskulitis[1)] lihenoidna kožna reakcija[1)]
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa[1)]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom podoben lupusu[1)]
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	občasni	nokturija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranje)
	pogosti	bolečina v prsih, edemi, povišana telesna temperatura[1)]
	občasni	vnetje
Preiskave	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa[2)]
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

* Nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8
** Vključno pri odprtih podaljšanih študijah
[1)] Vključno s podatki iz spontanega poročanja
[2)] Povprečna sprememba telesne mase glede na izhodiščno vrednost v skupini z adalimumabom je znašala od 0,3 kg do 1,0 kg pri vseh indikacijah za odrasle, v primerjavi z od (minus) –0,4 kg do 0,4 kg v skupini s placebom, v obdobju zdravljenja 4–6 mesecev. Povečanje telesne mase za 5–6 kg je bilo opaženo tudi pri dolgoročni podaljšani študiji zdravila ob povprečni izpostavljenosti približno 1–2 leti, brez kontrolne skupine, še zlasti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Mehanizem tega učinka ni znan, vendar bi bil lahko povezan s protivnetnim učinkom adalimumaba.

Hidradenitis suppurativa

Varnostni profil bolnikov s HS, ki so bili tedensko zdravljeni z zdravilom Humira, je v skladu z znanim varnostnim profilom zdravila Humira.

Uveitis

Varnostni profil za bolnike z uveitisom, ki so bili vsak drugi teden zdravljeni z zdravilom Humira, je v skladu z znanim varnostnim profilom zdravila Humira.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe na mestu injiciranja

V kontroliranih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 12,9 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Humira, in 7,2 % bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V kontroliranih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinusitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z zdravilom Humira.

Incidenca resnih okužb je bila 0,04 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,03 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V kontroliranih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z zdravilom Humira so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi okužbami, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušanji zdravila Humira zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazo v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov. Pri 93 pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so bili med preskušanjem zdravila Humira izpostavljeni 65,3 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušanji zdravila Humira izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V kontroliranih delih preskušanj, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet zdravila Humira pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opažali z deležem (95 % interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolnikov-let med 5291 bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov-let med 3444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95 % interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene odprte nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 3,3 leta s 6427 bolniki in prek 26439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1000 bolnikov-let.

V obdobju pomarketinške uporabe od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano zabeleženi delež malignomov približno 2,7 na 1000 bolnikov-let zdravljenja. Spontano ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1000 bolnikov-let zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I−V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protijedrnih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov zdravila Humira in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira. Stanje bolnikov se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN (Upper Limits of Normal – zgornja normalna meja) pojavilo pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 6,1 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT ≥ 3 x ULN se niso pojavila v preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 0,9% bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT ≥ 3 x ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejemali imunosupresive ob začetku preskušanja.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s psoriazo s plaki in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do nobenih zvišanj ALT ≥ 3 x ULN ni prišlo v preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih.

V kontroliranih preskušanjih z zdravilom Humira (v začetnem odmerku 160 mg, ki mu sledi odmerek 80 mg v 2. tednu in potem 40 mg vsak teden z začetkom v 4. tednu) pri bolnikih s hidradenitis suppurativa in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 16 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih z zdravilom Humira (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri odraslih bolnikih z uveitisom, ki so trajala do 80 tednov, z mediano izpostavljenostjo 166,5 dni pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Humira in 105,0 dni pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranem preskušanjuh faze 3 z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (N = 93), kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (N = 31) in vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (N = 32), ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju z odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 63) ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 30), se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 1,1 % (1/93) bolnikov.

Bolniki z zvišanim ALT, ne glede na indikacijo v kliničnih preskušanjih, so bili asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnim zdravljenjem. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila poročali tako o jetrni odpovedi kot tudi o hudih boleznih jeter, ki lahko vodijo v jetrno odpoved, kot je hepatitis, vključno z avtoimunskim hepatitisom, pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Crohnove bolezni pri odraslih so pri sočasni uporabi zdravila Humira in azatioprina/6-merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih in resnih z okužbo povezanih neželenih dogodkov kot pri zdravljenju samo z zdravilom Humira.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg, kar je približno 15-kraten priporočen odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-α), oznaka ATC: L04AB04.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z zdravilom Humira so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opažali hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi zdravila Humira se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje

tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Z zdravilom Humira zdravljenim bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z zdravilom Humira. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno z bistvenim zmanjšanjem ekspresije TNFα. Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so zdravilo Humira ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost zdravila Humira so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev. Bolečina na mestu injiciranja zdravila Humira 40 mg/0,4 ml je bila ocenjena v dveh randomiziranih enojno slepih navzkrižnih študijah z aktivnim nadzorom, v dveh obdobjih.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg zdravila Humira ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjeno 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg zdravila Humira v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do zelo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg zdravila Humira, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg zdravila Humira in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg zdravila Humira/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg zdravila Humira ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do zelo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden/metotreksatom, monoterapija z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksat) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden.

Študiji revmatoidnega artritisa VI in VII sta vsaka ocenili po 60 bolnikov z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Vključeni bolniki so bili bodisi trenutni uporabniki zdravila Humira 40 mg/0,8 ml in so ocenili njihovo povprečno bolečino na mestu injiciranja kot vsaj 3 cm (na vizualni analogni lestvici od 0 do 10 cm VAS - Visual Analog Scale) ali pa so še niso prejemali terapije z biološkimi zdravili in so začeli z zdravljenjem z zdravilom Humira 40 mg/0,8 ml. Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli enkraten odmerek zdravila Humira 40 mg/0,8 ml ali Humira 40 mg/0,4 ml, ki mu je pri naslednjem odmerku sledila ena injekcija nasprotnega zdravljenja.

Primarna končna točka v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarna končna točka v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarna končna točka študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja. Primarna končna točka študij revmatoidnega artritisa VI in VII je bila bolečina na mestu injiciranja takoj po injiciranju, merjena z vizualno analogno lestvico od 0 do 10 cm.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 8.

Preglednica 8: Odziv po ACR v študijah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

Odziv	Študija revmatoidnega artritisa I[a]**		Študija revmatoidnega artritisa II[a]**		Študija revmatoidnega artritisa III[a]**	
	placebo/ MTX[c] n = 60	Zdravilo Humira[b]/ MTX[c] n = 63	placebo n = 110	Zdravilo Humira[b] n = 113	placebo/ MTX[c] n = 200	Zdravilo Humira[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	4,5 %	23,2 %

[a] Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih in študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih
[b] 40 mg zdravilo Humira vsak drugi teden
[c] MTX = metotreksat
**p < 0,01, zdravilo Humira v primerjavi s placebom;

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov

(63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo ($p < 0,001$).

V študijah revmatoidnega artritisa I - IV so z zdravilom Humira zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z zdravilom Humira in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z zdravilom Humira, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 9).

Preglednica 9: Odzivi ACR v študiji revmatoidnega artritisa V (odstotek bolnikov)

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

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 102 bolnika (60,0 %) sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP)< 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z zdravilom Humira/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Humira v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z zdravilom Humira in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z zdravilom Humira ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$). Od 342 oseb, ki so bile od začetka randomizirane na monoterapijo z zdravilom Humira ali kombinirano zdravljenje z zdravilom

Humira/metotreksat in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z zdravilom Humira. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

Rentgenografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali zdravilo Humira, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali rentgenografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene ("Total Sharp Score (TSS)") in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 10) statistično značilno manj rentgenografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden, so rentgenografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so rentgenografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 10: Povprečne rentgenografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III

	placebo/MTX[a]	Zdravilo Humira/MTX 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX-zdravilo Humira/MTX (95 % interval zaupanja[b])	vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Ocena ZSŠ[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a]metotreksat
[b]95 % intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in zdravilom Humira
[c]na podlagi analize rangov
[d]zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili rentgenografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 11).

Preglednica 11: Povprečne rentgenografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

Odziv	MTX n = 257 (95 % interval zaupanja)	Zdravilo Humira n = 274 (95 % interval zaupanja)	Zdravilo Humira/MTX n = 268 (95 % interval zaupanja)	vrednost p[a]	vrednost P[b]	Vrednost P[c]
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in monoterapije z metotreksatom z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z zdravilom Humira in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemali monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, p < 0,001) ali monoterapijo z zdravilom Humira (50,7 %, p < 0,002, oz. 44,5 %, p < 0,001).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z zdravilom Humira in kombinacijo zdravila Humira/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli rentgenografskih znakov napredovanja, so bili 31.3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) in je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami zdravila Humira izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (*Short Form Health Survey*) za vse odmerke/sheme zdravila Humira v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Do 156. tedna (36. meseca) se je ocenjevalo izboljšanje kvalitete življenja, ki se je v tem času tudi ohranilo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z zdravilom Humira in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj (p < 0,001) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z zdravilom Humira; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Bolečine na mestu injiciranja

Pri združenih navzkrižnih študijah revmatoidnega artritisa VI in VII, so opazili statistično pomembne razlike pri bolečini na mestu injiciranja takoj po injiciranju med zdravilom Humira 40 mg/0,8 ml in zdravilom Humira 40 mg/0,4 ml (povprečna vrednost na vizualni analogni lestvici 3,7 cm, v primerjavi z 1,2 cm, na lestvici od 0 do10 cm, p <0,001). To je predstavljalo 84 % srednjega zmanjšanja bolečine na mestu injiciranja.

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS)

Zdravilo Humira 40 mg so vsak drugi teden ocenili v dveh randomiziranih 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri 393 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (povprečna izhodiščna ocena aktivnosti bolezni [indeks BASDAI (Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)] je bil v vseh skupinah 6,3), ki se niso odzvali ustrezno na konvencionalno terapijo. Devetinsedemdeset (20,1 %) bolnikov je sočasno dobivalo imunomodulacijska antirevmatična zdravila, 37 (9,4 %) bolnikov pa glukokortikoide. Slepljenemu obdobju je sledilo odprto obdobje, med katerim so bolniki dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden subkutano, do največ dodatnih 28 tednov. Preiskovanci (n = 215, 54,7 %), ki 12. ali 16. ali 20. teden niso dosegli ASAS 20, so začeli v predčasni odprti fazi dobivati 40 mg adalimumaba vsak drugi teden subkutano, v poznejših statističnih analizah dvojno slepe faza pa so bili obravnavani kot neodzivni bolniki.

Rezultati obsežnejše študije pri ankilozirajočem spondilitisu I pri 315 bolnikih so pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira, pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov ankilozirajočega spondilitisa v primerjavi s placebom. Značilen odziv so najprej opazili po 2 tednih in se je ohranil do 24. tedna (preglednica 12).

Preglednica 12 - Odzivi učinkovitosti v študiji pri ankilozirajočem spondilitisu, kontrolirani s placebom - študija I
Zmanjšanje znakov in simptomov

Odziv	**placebo n = 107**	**Zdravilo Humira n = 208**
ASAS[a] 20		
2. teden	16 %	42 %***
12. teden	21 %	58 %***
24. teden	19 %	51 %***
ASAS 50		
2. teden	3 %	16 %***
12. teden	10 %	38 %***
24. teden	11 %	35 %***
ASAS 70		
2. teden	0 %	7 %**
12. teden	5 %	23 %***
24. teden	8 %	24 %***
BASDAI[b] 50		
2. teden	4 %	20 %***
12. teden	16 %	45 %***
24. teden	15 %	42 %***

***,** Statistično značilno pri p < 0,001, < 0,01 za vse primerjave med zdravilom Humira in placebom po 2, 12 in 24 tednih
[a] Ocene pri ankilozirajočem spondilitisu (*Assessments in Ankylosing Spondylitis*)
[b] Bathov indeks bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, so imeli po 12 tednih značilno večje izboljšanje (ki se je ohranilo do 24. tedna) SF36 in ASQoL (Vprašalnik o kakovosti življenja pri ankilozirajočem spondilitisu – *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*).

Podobni trendi (ki pa niso bili vsi statistično značilni) so bili opazni v manjši, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri ankilozirajočem spondilitisu II pri 82 odraslih bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v dveh randomiziranih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom (nr-axSpA). Študija nr-axSpA I je proučila bolnike z aktivnim nr-axSpA. Študija nr-axSpA II je bila študija prenehanja zdravljenja pri bolnikih z aktivnim nr-axSpA, ki so med zdravljenjem z zdravilom Humira v odprti fazi zdravljenja dosegli remisijo.

Študija nr-axSpA I

Uporabo zdravila Humira 40 mg vsak drugi teden so proučili v randomizirani, 12 tednov trajajoči, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji nr-axSpA I pri 185 bolnikih z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] je bila 6,4 pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Humira in 6,5 pri bolnikih na placebu), ki so nezadostno reagirali na ali niso prenašali vsaj enega NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID.

33 (18 %) bolnikov je bilo na začetku sočasno zdravljenih z modifikatorji bolezni ali protirevmatskimi zdravili in 146 (79 %) bolnikov z nesteroidnimi antirevmatiki. Dvojno slepi periodi je sledila odprta perioda, v kateri so bolniki prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak drug teden subkutano do dodatnih 144 tednov. Rezultati po 12. tednu so pokazali statistično pomembno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravilom Humira v primerjavi s placebom (preglednica 13).

Preglednica 13
Odziv učinkovitosti v s placebom kontrolirani študiji nr-axSpA I

Dvojno slepa Odziv v 12. tednu	**Placebo N = 94**	**Humira N = 91**
ASAS[a]40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS delno izboljšanje	5 %	16 %*
BASDAI[b]50	15 %	35 %**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolezen	4 %	24 %***
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI sakroiliakalnih sklepov[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI hrbtenjače[d,j]	-0,2	-1,8**

[a]ASAS = ocena v spondiloartritičnem mednarodnem združenju (Assessments in SpondyloArthritis international Society)
[b]BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] ASDAS = ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] povprečna sprememba od začetka zdravljenja
[e] n = 91 placebo in n = 87 zdravilo Humira
[f] hs-CRP = C-reaktivni protein z veliko občutljivostjo (high sensitivity C-Reactive Protein) (mg/L)
[g] n = 73 placebo in n = 70 zdravilo Humira
[h] SPARCC = Kanadski raziskovalni konzorcij za spondiloartritis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
[i] n = 84 placebo in zdravilo Humira
[j] n = 82 placebo in n = 85 zdravilo Humira
***, **, * Statistično pomembno pri $p < 0,001$, $< 0,01$ in $< 0,05$, v tem zaporedju, za vse primerjave med zdravilom Humira in placebom.

Pri podaljšanih odprtih študijah se je pri zdravljenju z zdravilom Humira izboljšanje znakov in simptomov ohranjalo do 156. tedna.

Zaviranje vnetja

Statistično izboljšanje znakov vnetja, merjenih s C-reaktivnim proteinom z veliko občutljivostjo (hs-CRP) in z magnetno resonanco (MRI) sakroiliakalnih sklepov in hrbtenice, se je ohranilo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, do 156. tedna oz. do 104. tedna, v tem zaporedju.

Kakovost življenja in telesna funkcija

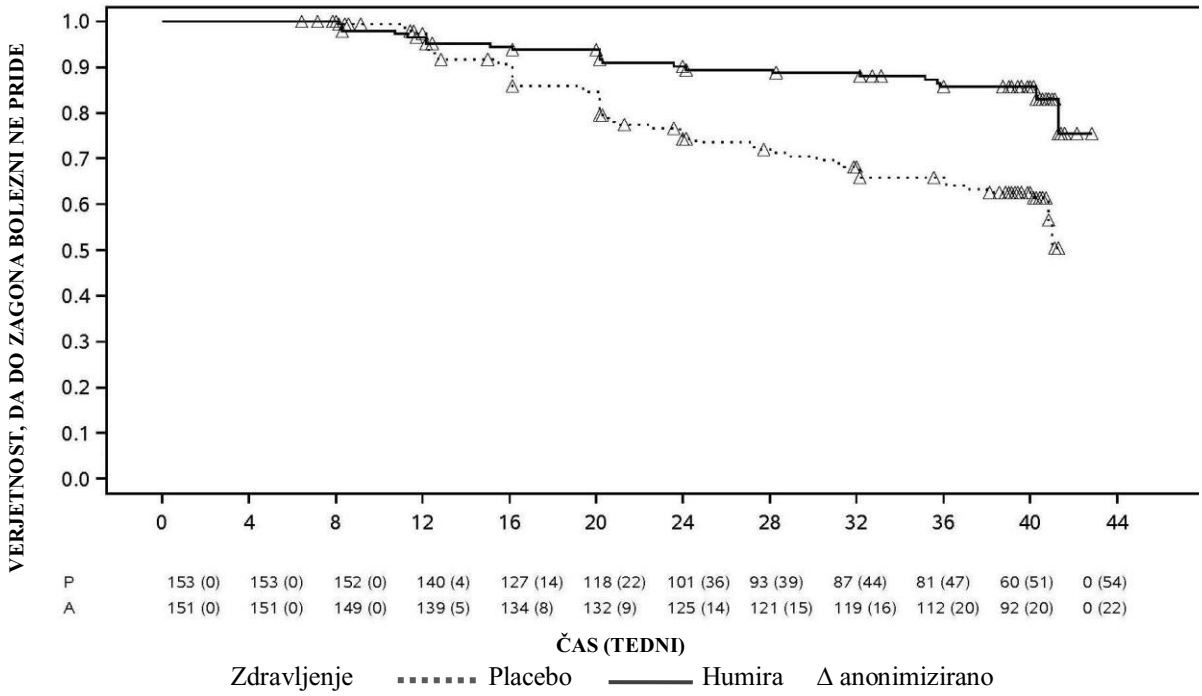
Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so ocenjevali s pomočjo vprašalnikov HAQ-S in SF-36. Zdravilo Humira je pokazalo statistično večje izboljšanje skupnega števila točk v HAQ-S vprašalniku in točk v telesni komponenti (Physical Component Score (PCS)) v SF-36 vprašalniku od začetka do 12. tedna v primerjavi s placebom. Izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja in telesne funkcije se je pri podaljšanih odprtih študijah ohranjalo do 156. tedna.

Študija nr-axSpA II

673 bolnikov z aktivnim nr-axSpA (srednja vrednost aktivnosti bolezni [BASDAI] je bila 7,0), ki so nezadostno reagirali na vsaj dva NSAID ali niso prenašali NSAID ali s kontraindikacijo za NSAID, je bilo vključenih v odprto fazo študije nr-axSpA II, v kateri so prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden 28 tednov. Ti bolniki so imeli tudi objektivne znake vnetja sakroiliakalnih sklepov ali hrbtenice na MRI ali povišan hs-CRP. Bolniki, ki so v odprti fazi dosegli trajno remisijo za vsaj 12 tednov (N = 305) (ASDAS < 1,3 v 16., 20., 24. in 28. tednu), so bili nato randomizirani tako, da so prejemali bodisi nadaljevalno zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden (N = 152) ali placebo (N = 153) dodatnih 40 tednov v dvojno slepem, s placebom kontroliranem obdobju (celotno trajanje študije 68 tednov). Preiskovanci, pri katerih je v dvojno slepem obdobju prišlo do ponovnega zagona bolezni, so kot rešilno zdravljenje prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden vsaj 12 tednov.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil delež bolnikov brez ponovnega zagona bolezni do 68. tedna študije. Ponovni zagon bolezni je bil opredeljen kot ASDAS ≥ 2,1 v dveh zaporednih obiskih štiri tedne narazen. Pri večjem deležu bolnikov, ki so prejemali zdravilo Humira v dvojno slepem obdobju, ni prišlo do ponovnega zagona bolezni, v primerjavi s tistimi, ki so prejemali placebo (70,4 % v primerjavi s 47,1 %, p < 0,001) (slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do ponovnega zagona bolezni v študiji nr-axSpA II



Opomba: P = Placebo (število rizičnih preiskovancev(zagon bolezni)); A = HUMIRA (število rizičnih preiskovancev (zagon bolezni)).

Med 68 bolniki iz skupine namenjene prenehanju zdravljenja pri katerih je prišlo do ponovnega zagona bolezni, jih je 65 zaključilo 12 tednov trajajoče rešilno zdravljenje z zdravilom Humira, od tega jih je 37 (56,9 %) po 12 tednih ponovne odprte faze zdravljenja ponovno doseglo remisijo (ASDAS < 1,3).

Rezultati do 68. tedna so pokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov aktivnega nr-axSpA pri bolnikih, ki so neprekinjeno prejemali zdravilo Humira v primerjavi z bolniki, ki so bili v skupini za prenehanje zdravljenja v dvojno slepem obdobju študije (preglednica 14).

Preglednica 14
Odziv učinkovitosti v s placebom kontroliranem obdobju študije nr-axSpA II

Dvojno slepa Odziv v 68. tednu	**Placebo N = 153**	**Humira N = 152**
ASAS[a,b]20	47,1 %	70,4 %***
ASAS[a,b]40	45,8 %	65,8 %***
ASAS[a] delno izboljšanje	26,8 %	42,1 %**
ASDAS[c] neaktivna bolezen	33,3 %	57,2 %***
Delni zagon bolezni[d]	64,1 %	40,8 %***

[a] ocena spondiloartritičnega mednarodnega združenja (Assessment of Spondyloarthritis International Society
[b] izhodišče je določeno kot izhodišče odprte faze, ko imajo bolniki aktivno bolezen
[c] ocena bolezenske aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)
[d] Delni zagon bolezni je določen kot ASDAS ≥ 1,3 vendar < 2,1 pri dveh zaporednih obiskih.
***, ** Statistično značilno pri p < 0,001 in < 0,01 (v tem zaporedju) za vse primerjave med zdravilom Humira in placebom.

Psoriatični artritis

Uporabo zdravila Humira 40 mg vsak drugi teden so pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim psoriatičnim artritisom proučili v dveh s placebom kontroliranih študijah, študijah pri psoriatičnem artritisu I in II. Študija pri psoriatičnem artritisu I je trajala 24 tednov. V njej so zdravili 313 odraslih, ki se niso ustrezno odzvali na terapijo z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili; približno 50 % od teh je jemalo metotreksat. Študija pri psoriatičnem artritisu II je trajala 12 tednov. V njej so zdravili 100 bolnikov, ki se niso ustrezno odzvali na imunomodulirajočo terapijo. Po koncu obeh študij so 383 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno študijo, med katero so bolniki dobivali 40 mg zdravilo Humira vsak drugi teden.

Zaradi majhnega števila bolnikov ni dovolj dokazov o učinkovitosti zdravila Humira pri bolnikih s psoriatično artropatijo, podobno ankilozirajočemu spondilitisu.

Preglednica 15:
Odziv ACR v študijah pri psoriatičnem artritisu, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

	Študija pri psoriatičnem artritisu I		Študija pri psoriatičnem artritisu II	
Odziv	placebo n = 162	Zdravilo Humira n = 151	placebo n = 49	Zdravilo Humira n = 51
ACR 20				
12. teden	14 %	58 %***	16 %	39 %*
24. teden	15 %	57 %***	np	np
ACR 50				
12. teden	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. teden	6 %	39 %***	np	np
ACR 70				
12. teden	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24. teden	1 %	23 %***	np	np

*** $p < 0,001$ za vse primerjave med zdravilom Humira in placebom
* $p < 0,05$ za vse primerjave med zdravilom Humira in placebom
np ne pride v poštev

Odzivi ACR v študiji pri psoriatičnem artritisu I so bili podobni ob sočasni terapiji z metotreksatom in brez nje.
Odziv po ACR se je v odprti nadaljevalni študiji ohranil do 136 tednov.

Rentgenografske spremembe so ocenjevali v študijah psoriatičnega artritisa. Rentgenske posnetke dlani, zapestij in stopal so naredili izhodiščno in 24. teden med dvojno slepim obdobjem, med katerim so bolniki dobivali zdravilo Humira ali placebo, in 48. teden, ko so vsi bolniki odprto dobivali zdravilo Humira. Za oceno so uporabili modificirani celotni seštevek po Sharpu (*modified Total Sharp Score*, mTSS), ki je vključil distalne interfalangealne sklepe (tj. ni bil enak TSS, ki se uporablja za revmatoidni artritis).

V primerjavi s placebom je zdravljenje z zdravilom Humira upočasnilo hitrost napredovanja prizadetosti perifernih sklepov, ocenjeno s spremembo mTSS od izhodišča. Sprememba je bila (povprečje ± standardni odklon) 0,8 ± 2,5 v skupini s placebom (po 24 tednih) in 0,0 ± 1,9; ($p < 0,001$) v skupini z zdravilom Humira (po 48 tednih).

Pri 84 % preiskovancev, ki so dobivali zdravilo Humira in od izhodišča do 48. tedna niso imeli rentgenografsko vidnega napredovanja (n = 102), se takšno napredovanje tudi do 144. tedna zdravljenja ni pojavilo.

Ob zdravljenju z zdravilom Humira so v primerjavi s placebom 24. teden ugotovili statistično značilno izboljšanje telesnega delovanja, ocenjeno s HAQ in vprašalnikom SF 36 (*Short Form Health Survey*). Izboljšanje telesnega delovanja je trajalo še med odprto nadaljevalno študijo do 136. tedna.

Psoriaza

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psoriazo v plakih (zajete ≥ 10 % telesne površine ter indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psoriazi I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost zdravila Humira so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih s sočasno psoriazo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psoriazi III).

Študija pri psoriazi I (REVEAL) je ocenila 1212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so v odprti študiji dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv PASI ≥ 75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden ali placebo. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA – *Physician's Global Assessment*) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psoriazi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečevanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg zdravila Humira in potem 40 mg vsak drugi teden (začenši en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo zdravila Humira in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI ≥ 50, odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psoriaze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so zdravilo Humira prejemali vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psoriazi I in II je bil primarna končna točka delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 16 in 17).

Preglednica 16: Študija pri psoriazi I (REVEAL)
Rezultati učinkovitosti po 16 tednih

	placebo n = 398 n (%)	**Zdravilo Humira 40 mg vsak 2. teden n = 814 n (%)**
PASI ≥ 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center.
[b] $p < 0,001$, zdravilo Humira v primerjavi s placebom

Preglednica 17: Študija pri psoriazi II (CHAMPION) Rezultati učinkovitosti po 16 tednih			
	placebo n = 53 n (%)	**metotreksat n = 110 n (%)**	**Zdravilo Humira 40 mg vsak 2. teden 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: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] $p < 0,001$ zdravilo Humira v primerjavi s placebom [b] $p < 0,001$ zdravilo Humira v primerjavi z metotreksatom [c] $p < 0,01$ zdravilo Humira v primerjavi s placebom [d] $p < 0,05$ zdravilo Humira v primerjavi z metotreksatom			

V študiji pri psoriazi I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5 % bolnikov, ki so še naprej dobivali zdravilo Humira ($p < 0,001$). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšanim odprtim preskušanjem, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriaze I prejemalo stalno zdravljenje z zdravilom Humira 52 tednov ter so zdravljenje z zdravilom Humira nadaljevali v odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih učinkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriaze sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psoriaze (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred prenehanjem uporabe.

Značilno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – *Dermatology Life Quality Index*). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 v 12. oziroma 24. tednu doseglo 26,4 % (92/349) oziroma 37,8 % (132/349) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerek povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih in psoriazo na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg zdravila Humira, ki mu je sledil 40 mg odmerek ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) naslednjih 16 tednov. V

16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejemali zdravilo Humira, doseglo PGA ''čisto'' ali ''skoraj čisto'' za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [P = 0,014]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg zdravila Humira, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z zdravilom Humira dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F – Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 18). Zdravilo Humira je pokazalo terapevtsko korist pri bolnikih s psoriazo nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 18: Študija pri psoriazi IV
Rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Končna točka	16. teden Kontrolirana s placebom		26. teden Kontrolirana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo N = 108	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 109	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisto/minimalno in ≥ izboljšanje za dve stopnji (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, zdravilo Humira v primerjavi s placebom					

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, je prišlo do statistično značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Hidradenitis suppurativa

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih s placebom in v odprti podaljšani študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa (HS), ki imajo intoleranco, kontraindikacijo ali se ne odzovejo zadovoljivo pri vsaj 3-mesečnem preskušanju sistemske antibiotične terapije. Bolniki v študijah HS-I in HS-II imajo po Hurleyevi razvrstitvi bolezen v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali inflamatornimi noduli.

V študiji HS-I (PIONEER I) je bilo ocenjenih 307 v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejemali placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. Sočasno jemanje antibiotikov med trajanjem študije ni bilo dovoljeno. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejemali zdravilo Humira v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (zdravilo Humira 40 mg vsak teden, zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak teden.

V študiji HS-II (PIONEER II) je bilo ocenjenih 326 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. 19,3 % bolnikov je nadaljevalo izhodiščno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejemali zdravilo Humira v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (zdravilo Humira 40 mg vsak teden, zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak teden. Povprečna izpostavljenost v celotni populaciji z adalimumabom je bila 762 dni. Tekom vseh treh študij so bolniki dnevno uporabljali topikalno antiseptično čistilno tekočino.

Klinični odziv

Zmanjšanje inflamatornih lezij in preprečevanje poslabšanja abscesov in fistul z izcedkom so ocenili z rezultatom kliničnega odziva pri hidradenitis suppurativa (HiSCR - Hidradenitis Suppurativa Clinical Response); najmanj 50 % zmanjšanje skupnega števila abscesov in inflamatornih nodulov brez povečanja števila abscesov in fistul z izcedkom glede na izhodiščno število. Zmanjšanje bolečine, povezane s HS, so ocenili s pomočjo numeričme ocenjevalne lestvice pri bolnikih, ki so imeli pri vključitvi v študijo izhodiščni rezultat 3 ali več na 11-stopenjski numerični ocenjevalni lestvici.

V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejemali zdravilo Humira, doseglo klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo. V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov v študiji HS-II občutil klinično pomembno zmanjšanje bolečine na koži, povezane s HS (glejte preglednico 19). Bolniki, zdravljeni z zdravilom Humira, so imeli signifikantno zmanjšanje tveganja novega izbruha bolezni v začetnih 12. tednih zdravljenja.

Preglednica 19: Rezultati učinkovitosti v 12. tednu, HS študiji I in II

	Študija HS I		**Študija HS II**	
	placebo	**Humira 40 mg vsak teden**	**placebo**	**Humira 40 mg vsak teden**
klinični odziv pri hidradenitis suppurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
≥ 30 % zmanjšanje bolečine na koži[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, zdravilo Humira v primerjavi s placebom

[a] Med vsemi randomiziranimi bolniki.

[b] Med bolniki z izhodiščnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži.

Zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak teden signifikantno zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejemala placebo, je v primerjevi s tistimi, ki so bili v skupini z zdravilom Humira, je v prvih 12. tednih študije HS-I in HS-II, doživelo poslabšanje abscesov (23,0 % v primerjavi z 11,4 %, v tem zaporedju) in fistul z izcedkom (30,0 % v primerjavi s 13,9 %, v tem zaporedju).

Večje izboljšanje v 12. tednu so pokazali glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom glede z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja (“Dermatology life quality index” (DLQI), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom (“Treatment Satisfaction Questionnaire - medication”

(TSQM), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 (“Short Form Health Survey" (SF 36) v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na zdravilo Humira v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Humira vsak teden kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glejte preglednico 20).

Preglednica 20: Delež bolnikov[a], ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)[b] v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja na jemanje zdravila Humira vsak teden v 12. tednu

	Placebo (ukinitev zdravljenja) N = 73	**Humira 40 mg vsak drugi teden N = 70**	**Humira 40 mg vsak teden N = 70**
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] Bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg Humira po 12. tednih zdravljenja.

[b] Bolniki, ki izpoljujejo merila, določena v protokolu za izgubo odziva ali pri njih ni bilo izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so se šteli kot bolniki brez odgovora (“nonresponders”).

Med bolniki, ki z vsaj delnim odzivom v 12. tednu, in ki so prejemali neprekinjeno tedensko terapijo Humira vsak teden, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 % in v 96. tednu 65,1 %. Dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg na teden, ki je trajalo 96 tednov, ni dalo nobenih novih ugotovitev o varnosti.

Med bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravilom Humira ukinjeno v 12. tednu v študijah HS-I in HS-II, se je po ponovni uvedbi zdravila Humira 40 mg enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili pri več kot 1500 bolnikih z zmerno do zelo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Dovoljena je bila sočasna uporaba stabilnih odmerkov aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejemalo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg zdravilo Humira 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg zdravila Humira 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 21.

Preglednica 21: Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	Študija pri Crohnovi bolezni **I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba**			Študija pri Crohnovi bolezni **II: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab**	
	Placebo n = 74	**Zdravilo Humira 80/40 mg n = 75**	**Zdravilo Humira 160/80 mg n = 76**	**placebo n = 166**	**Zdravilo Humira 160/80 mg n = 159**
4. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**
Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med zdravilom Humira in placebom. * $p < 0,001$ ** $p < 0,01$					

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo antagoniste TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 22. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF.

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in operacij je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično značilno manj kot med uporabo placeba.

Preglednica 22: Vzdrževanje klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	placebo	**40 mg zdravila Humira vsak drugi teden**	**40 mg zdravila Humira vsak teden**
26. teden	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	**n = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**
* $p < 0,001$ za parne primerjave deležev med zdravilom Humira in placebom ** $p < 0,02$ za parne primerjave deležev med zdravilom Humira in placebom [a] Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.			

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali zdravilo Humira, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije I Crohnove bolezni ter 272/777 bolnikov iz študij II in III Crohnove bolezni. Klinična remisija se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z zdravilom Humira 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost večkratnih odmerkov zdravila Humira so ocenili pri odraslih z zmernim do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno 2 do 3) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejemali antagonista TNF, randomizirali bodisi na placebo 0. in 2. teden, na zdravilo Humira 0. teden in 80 mg 2. teden, ali na 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Po 2. tednu so bolniki v obeh krakih z adalimumabom prejemali 40 mg vsak drugi teden. Klinično remisijo (opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 in nobena podocena > 1) so ocenili 8. teden.

V študiji UC-II je 248 bolnikov dobilo 160 mg zdravila Humira 0. teden, 80 mg 2. teden in nato 40 mg vsak drugi teden, 246 bolnikov pa je dobivalo placebo. Klinične rezultate so ocenili glede indukcije remisije 8. teden in glede ohranitve remisije 52. teden.

Bolniki, ki so za indukcijo dobili 160/80 mg zdravila Humira, so 8. teden v primerjavi s placebom dosegli klinično remisijo v statistično značilno večjem odstotku tako v študiji UC-I (18 % v primerjavi z 9 %, p = 0,031) kot v študiji UC-II (17 % v primerjavi z 9 %, p = 0,019). V študiji UC-II je bilo 21/41 bolnikov (51 %), ki so bili zdravljeni z zdravilom Humira in so dosegli remisijo 8. teden, v remisiji 52. teden.

Rezultate celotne populacije v študiji UC-II prikazuje preglednica 23.

Preglednica 23
Odziv, remisija in celjenje sluznice v študiji UC-II
(odstotek bolnikov)

	Placebo	**Humira 40 mg vsak drugi teden**
52. teden	**n = 246**	**n = 248**
Klinični odziv	18 %	30 %*
Klinična remisija	9 %	17 %*
Celjenje sluznice	15 %	25 %*
Remisija brez steroidov za ≥ 90 dni [a]	6 % (n = 140)	13 % * (n = 150)
8. in 52. teden		
Ohranjen odziv	12 %	24 %**
Ohranjena remisija	4 %	8 %*
Ohranjeno celjenje sluznice	11 %	19 %*

Klinična remisija pomeni oceno Mayo ≤ 2 in nobene podocene > 1.

Klinični odgovor pomeni znižanje ocene Mayo od začetka za ≥ 3 in ≥ 30 % ter znižanje podocene rektalne krvavitve [RBS] ≥ 1 ali absolutna RBS 0 ali 1;
*p < 0,05 za parno primerjavo deležev med zdravilom Humira in placebom
**p < 0,001 za parno primerjavo deležev med zdravilom Humira in placebom
[a] Od tistih, ki so izhodiščno prejemali kortikosteroide

Od bolnikov, ki so bili odzivni v 8. tednu, jih je bilo v 52. tednu 47 % odzivnih, 29 % v remisiji, 41 % je imelo celjenje sluznice in 20 % jih je bilo v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni.

Pri približno 40 % bolnikih v študiji UC-II predhodno zdravljenje z zaviralci TNF z infliksimabom ni bilo uspešno. Učinkovitost adalimumaba je bila pri teh bolnikih manjša kot pri bolnikih, ki še niso dobivali anti-TNF. Med bolniki, pri katerih predhodno zdravljenje z zaviralci TNF ni bilo uspešno, jih je 52. teden doseglo remisijo 3 % na placebu in 10 % na adalimumabu.

Bolniki iz študij UC-I in UC-II so imeli možnost nadaljevati v odprti, dolgoročni podaljšani študiji (UC III). Po 3 letih zdravljenja z adalimumabom jih je 75 % (301/402) ostalo v klinični remisiji po delni oceni Mayo.

Stopnja hospitalizacije

V 52 tednih študij UC-I in UC-II so opazili nižjo stopnjo hospitalizacije iz vseh razlogov in hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, pri skupini, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi s placebo skupino. Število hospitalizacij iz vseh razlogov v skupini, zdravljeni z adalimumabom, je bilo 0,18 na bolnikov-let proti 0,26 na bolnikov-let v placebo skupini. Podatki za hospitalizacije, povezane z ulceroznim kolitisom, so 0,12 na bolnikov-let proti 0,22 na bolnikov-let.

Kakovost življenja

V študiji UC-II je zdravljenje z adalimumabom pripeljalo do izboljšanja rezultatov Vprašalnika o vnetni bolezni črevesa (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionaire).

Uveitis

Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja ene teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizolon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski standardizirani odmerek prednizolona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z inaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizolon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah ´čas do neuspeha zdravljenja´. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Bolniki, ki so zaključili študiji UV I in UV II, so bili primerni za vključitev v nenadzorovano, dolgoročno, podaljšano študijo, s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolnikom je bilo

dovoljeno prejemati zdravilo v preskušanju tudi po 78. tednu, dokler niso imeli dostopa do zdravila Humira.

Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (glejte preglednico 24). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek zdravila Humira na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebu (glejte sliko 2).

Preglednica 24
Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza **Zdravljenje**	**N**	**Neuspeh N (%)**	**Srednji čas do neuspeha (meseci)**	**RT[a]**	**IZ 95 % za RT[a]**	***P* Vrednost**[b]
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

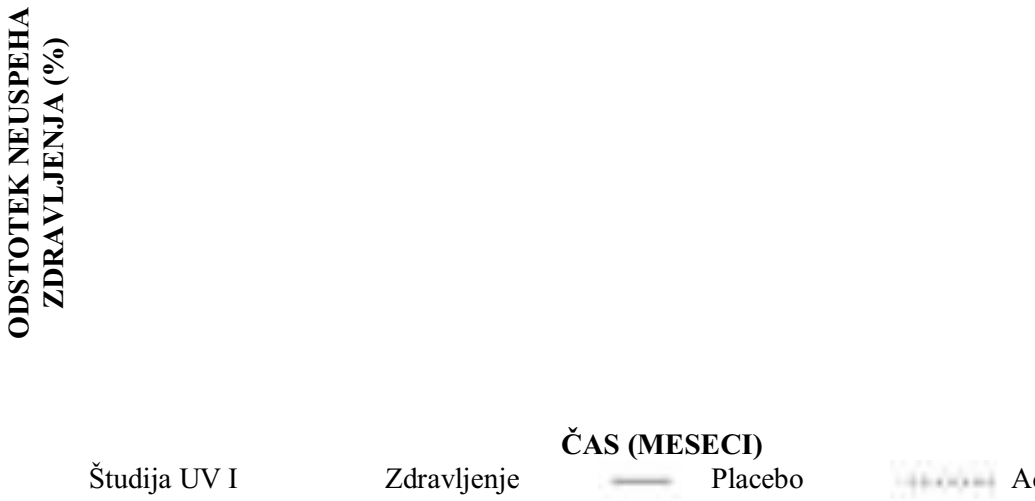
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

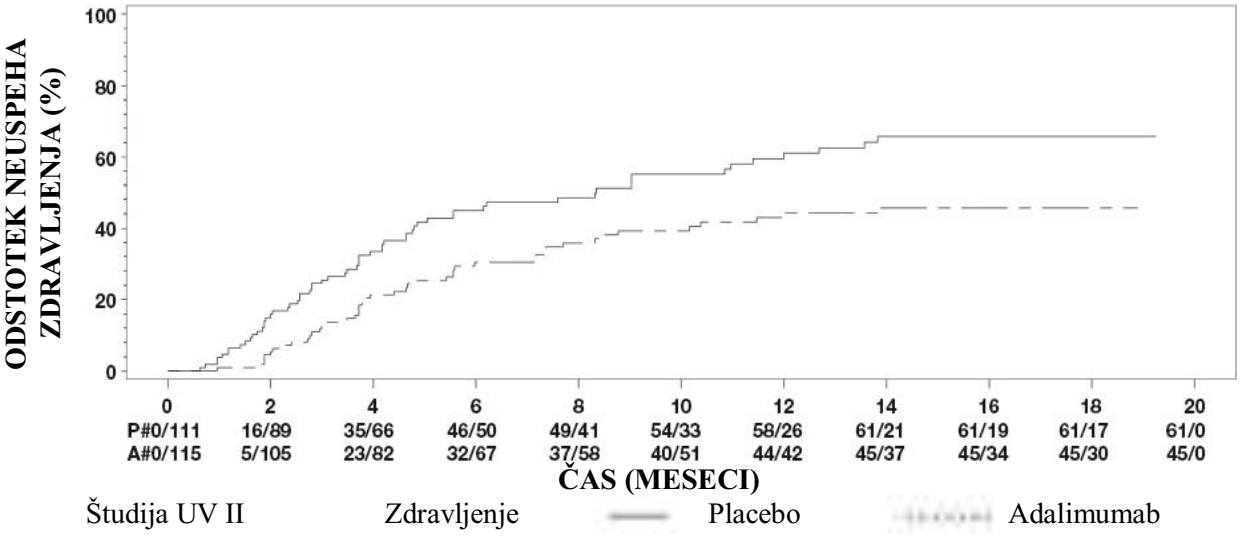
[a] RT adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.

[b] 2-stranska vrednost p testa log-rank.

[c] NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preiskovancev je imelo dogodek.

Slika 2: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednem (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)





Opomba: P# = Placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = HUMIRA (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede številk v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zapletov, sekundarno ob diabetični retinopatiji zaradi kirurškega posega sive mrene ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78. tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore $\leq$ 0,5+, motnost steklovine $\leq$ 0,5+) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku $\leq$ 7,5 mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % očeh v 78. tednu. Podatki, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov in 8 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravil, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist zdravila Humira za večino podrezultatov s statistično značilno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist zdravila Humira v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Pri bolnikih v študijah pri revmatoidnem artritisu I, II in III so v obdobju od 6 do 12 mesecev ob različnih časih večkrat določali protitelesa proti adalimumabu. V preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so protitelesa proti adalimumabu odkrili pri 5,5 % (58/1053) bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,5 % (2/370), ki so dobivali placebo. Pri bolnikih, ki

sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 12,4 %, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 0,6 %.

Med bolniki s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let, so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 15,8 % (27/171) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 25,6 % (22/86) bolnikov, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 5,9 % (5/85) bolnikov. Med bolniki s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 let ali 4 leta in več in so tehtali <15 kg, so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 7 % (1/15) bolnikov, en bolnik je sočasno prejemal metotreksat.

Pri bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 10,9 % (5/46) bolnikov, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 13,6 % (3/22) bolnikov, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 8,3 % (2/24) bolnikov.

Med bolniki s psoriatičnim artritisom so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 38/376 (10 %) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 13,5 % (24/178 bolnikov), pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 7 % (14 od 198 bolnikov).

Med bolniki z ankilozirajočim spondilitisom so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 17/204 (8,3 %) tistih, ki so dobivali adalimumab. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 16/185 (8,6 %), pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 1/19 (5,3 %).

Pri bolnikih z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom so protitelesa proti adalimumabu odkrili pri 8/152 preiskovancev (5,3 %), ki so jih neprekinjeno zdravili z adalimumabom.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so identificirali protitelesa proti adalimumabu pri 7 od 269 bolnikov (2,6 %) in pri 19 od 487 bolnikov (3,9 %) z ulceroznim kolitisom.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 77 od 920 preiskovancev (8,4 %), ki so dobivali monoterapijo z adalimumabom.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, ki so prejemali dolgotrajno monoterapijo z adalimumabom in so sodelovali v študiji prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja, je bil delež protiteles proti adalimumabu po ponovnem zdravljenju (11 od 482 bolnikov; 2,3 %) podoben kot pred prenehanjem uporabe (11 od 590 bolnikov; 1,9 %).

Pri pediatričnih bolnikih s psoriazo so bila protitelesa proti adalimumabu odkrita pri 5/38 oseb (13 %), ki so bile zdravljene z monoterapijo adalimumaba 0,8 mg/kg.

Pri bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa so bila protitelesa proti adalimumabu odkrita pri 10/99 oseb (10,1 %), ki so bile zdravljene z adalimumabom.

Delež pediatričnih bolnikov z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab in razvili protitelesa proti adalimumabu je bil 3,3 %.

Pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim uveitisom so bila protitelesa proti adalimumabu odkrita pri 4,8 % (12/249) bolnikov, ki so jih zdravili z adalimumabom.

Delež pediatričnih bolnikov z zmernim do hudim aktivnim ulceroznim kolitisom pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab in razvili protitelesa proti adalimumabu, je bil 3 %.

Ker so analize imunogenosti specifične za posamezno zdravilo, primerjava z deleži protiteles pri drugih zdravilih ne pride v poštev.

Pediatrična populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v dveh študijah (pJIA I in II) pri otrocih z aktivnim poliartikularnim ali poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, z različnimi tipi začetka JIA (najpogosteje negativen revmatoidni faktor ali pozitiven poliartritis in razširjen oligoartritis).

pJIA I

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v multicentrični randomizirani dvojno slepi študiji vzporednih skupin pri 171 otrocih (starih od 4 do 17 let) s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom. V odprti uvajalni fazi so bolnike stratificirali v dve skupini: zdravljene z metotreksatom in zdravljene brez metotreksata. Bolniki v stratumu brez metotreksata le-tega sploh še niso dobivali ali so ga nehali dobivati vsaj dva tedna pred uporabo raziskovanega zdravila. Bolniki so ostali na stabilnih odmerkih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) in/ali prednizona (≤ 0,2 mg/kg/dan ali največ 10 mg/dan). V odprti uvajalni fazi so vsi bolniki 16 tednov dobivali 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) zdravila Humira vsak drugi teden. Preglednica 25 prikazuje porazdelitev bolnikov po starosti ter najmanjšem, srednjem in največjem odmerku, prejetem med odprto uvajalno fazo.

Preglednica 25
Porazdelitev bolnikov po starosti in odmerku adalimumaba, ki so ga dobivali med odprto uvajalno fazo

Starostna skupina	Izhodiščno število bolnikov n (%)	Najmanjši, srednji in največji odmerek
4 do 7 let	31 (18,1)	10, 20 in 25 mg
8 do 12 let	71 (41,5)	20, 25 in 40 mg
13 do 17 let	69 (40,4)	25, 40 in 40 mg

Bolniki, ki so 16. teden dosegli odziv »Paediatric ACR« 30, so bili primerni za randomizacijo v dvojno slepo fazo in so nadaljnjih 32 tednov ali do zagona bolezni vsak drugi teden dobili zdravilo Humira 24 mg/m^2 (do največ 40 mg) ali placebo. Merila zagona bolezni so bila opredeljena kot poslabšanje ≥ 3 od 6 osnovnih meril Paediatric ACR za ≥ 30 % v primerjavi z izhodiščem, ≥ 2 aktivna sklepa in izboljšanje ne več kot 1 od 6 meril za > 30 %. Po 32 tednih ali v primeru zagona bolezni so bili bolniki primerni za vključitev v odprto podaljšano fazo.

Preglednica 26
Odzivi »Ped ACR« 30 v študiji pri juvenilnem idiopatskem artritisu

Stratum	Metotreksat		Brez metotreksata	
Faza				
Odprta uvajalna faza 16 tednov				
Odziv »Ped ACR« 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Rezultati učinkovitosti				
Dvojno slepa 32 tednov	Zdravilo Humira / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Zdravilo Humira (N = 30)	Placebo (N = 28)
Zagon bolezni na koncu 32-tedenskega obdobja[a] (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37)[b]	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28)[c]
Srednji čas do zagona bolezni	> 32 tednov	20 tednov	> 32 tednov	14 tednov

[a] Odzivi »Ped ACR« 30/50/70 so bili 48. teden značilno večji kot pri bolnikih, ki so dobivali placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

Med bolniki, ki so se odzvali 16. teden (n = 144), so se odzivi »Paediatric ACR« 30/50/70/90 v odprti podaljšani fazi ohranili do 6 let pri tistih, ki so ves čas študije dobivali zdravilo Humira. Skupno je bilo 6 let ali več zdravljenih 19 preiskovancev, od tega 11 iz izhodiščne starostne skupine od 4 do 12 let in 8 iz izhodiščne starostne skupine od 13 do 17 let.

Celotni odzivi so bili med zdravljenjem s kombinacijo zdravila Humira in metotreksata na splošno boljši in pri manj bolnikih so se pojavila protitelesa kot med zdravljenjem samo z zdravilom Humira. Z upoštevanjem teh ugotovitev je zdravilo Humira priporočljivo uporabljati v kombinaciji z metotreksatom, kot monoterapijo pa pri bolnikih, za katere uporaba metotreksata ni primerna (glejte poglavje 4.2).

pJIA II

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v odprti, multicentrični študiji pri 32 otrocih (starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg) z zmernim do zelo aktivnim poliartikularnim JIA. Bolniki so vsaj 24 tednov prejemali zdravilo Humira v odmerku 24 mg/m^2 telesne površine (in do največ 20 mg) vsak drugi teden kot enkraten odmerek v subkutani injekciji. Med študijo je večina preiskovancev sočasno uporabljala metotreksat, manj pa jih je navedlo uporabo kortikosteroidov ali NSPVZ.

12. teden je bil odziv PedACR30 93,5 % in 24. teden 90,0 % (z uporabo pristopa z opaženimi podatki). Deleži preiskovancev s PedACR50/70/90 so bili 12. teden 90,3 %/61,3 %/38,7 % in 24. teden 83,3 %/73,3 %/36,7 %. Med tistimi, ki so se odzvali (Paediatric ACR 30) 24. teden (n = 27 od 30 bolnikov), se je odziv Paediatric ACR 30 v odprti podaljšani fazi ohranil do 60 tednov pri bolnikih, ki so med tem celotnim obdobjem prejemali zdravilo Humira. Vsega skupaj je bilo 60 tednov ali več zdravljenih 20 preiskovancev.

Artritis, povezan z entezitisom

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 46 pediatričnih bolnikih (starih od 6 do 17 let) z zmernim artritisom, povezanim z entezitisom. Bolniki so bili randomizirani za prejemanje bodisi 24 mg/m^2 telesne površine zdravila Humira do

največjega posamičnega odmerka 40 mg ali placebo vsak drugi teden, 12 tednov. Obdobju dvojno slepega preskušanja je sledilo obdobje odprtega preskušanja, v katerem so bolniki prejemali 24 mg/m^2 telesne površine zdravila Humira do največjega posamičnega odmerka 40 mg vsak drugi teden subkutano do največ 192 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v številu aktivnih sklepov z artritisom (oteklina, ki ni nastala zaradi deformacije ali sklepi z zmanjšano gibljivostjo ter bolečino in/ali občutljivostjo); slednji je bil dosežen s povprečnim zmanjšanjem za -62,6 % (mediana sprememba -88,9 %) pri skupini bolnikov, ki je prejemala zdravilo Humira v primerjavi z -11,6 % (mediana sprememba -50,0 %) v skupini bolnikov, ki je prejemala placebo. Izboljšanje v številu aktivnih sklepov z artritisom se je ohranilo v obdobju odprtega preskušanja po 156. tednu pri 26 od 31 (84 %) bolnikov, ki so ostali v študiji in ki so prejemali zdravilo Humira. Čeprav ni statistično značilno, je bilo pri večini bolnikov dokazano klinično izboljšanje sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so število mest entezitisa, število občutljivih sklepov, število oteklih sklepov, odziv glede na merila Paediatric ARC 50 in Paediatric ARC 70.

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost zdravila Humira je bila ocenjena v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji, v katero je bilo vključenih 114 pediatričnih bolnikov od 4. leta starosti, s hudo kronično psoriazo v plakih (definirano z zdravnikovo globalno oceno (PGA – Physician's Global Assessment) ≥ 4 ali > 20 % zajete telesne površine ali > 10 % zajete telesne površine z zelo grobimi lezijami ali indeksom obsežnosti in izrazitosti psoriaze (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 20 ali ≥ 10 s klinično pomembnim zajetjem obraza, genitalij ali dlani/stopal), ki ni bila ustrezno nadzorovana s topikalnim zdravljenjem in helioterapijo ali fototerapijo.

Bolniki so prejemali zdravilo Humira v odmerkih 0,8 mg/kg vsak drugi teden (do največ 40 mg), 0,4 mg/kg vsak drugi teden (do največ 20 mg) ali 0,1 – 0,4 mg/kg metotreksata na teden (do največ 25 mg). V 16. tednu se je več bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 0,8 mg/kg, pozitivno odzvalo v smislu učinkovitosti (npr. PASI 75) kot tistih, ki so bili randomizirani na odmerek 0,4 mg/kg vsak drugi teden ali metotreksat.

Preglednica 27: Rezultati učinkovitosti v 16. tednu pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih

	MTX[a] N = 37	Humira 0,8 mg/kg vsak drugi teden N = 38
PASI 75[b]	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: čisto/minimalno[c]	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)
[a] MTX = metotreksat [b] P = 0,027, Humira 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX [c] P = 0,083, Humira 0,8 mg/kg v primerjavi z MTX		

Bolniki, ki so dosegli PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, so bili z zdravljenja odpuščeni in spremljani do 36 tednov glede izgube nadzora nad boleznijo (tj. poslabšanje PGA za najmanj 2 stopnji). Bolniki so bili nato znova zdravljeni z adalimumabom v odmerku 0,8 mg/kg vsak drugi teden še nadaljnjih 16 tednov, pri čemer so bile opažene stopnje odziva podobne kot v prejšnjem dvojno slepem obdobju: odziv PASI 75 pri 78,9 % (15 od 19 oseb) in PGA čisto ali minimalno pri 52,6 % (10 od 19 oseb).

V odprtem obdobju študije so se odzivi PASI 75 in PGA čisto ali minimalno ohranili še do dodatnih 52 tednov brez novih varnostnih ugotovitev.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Kliničnih študij z zdravilom Humira pri mladostnikih s HS ni. Učinkovitost adalimumaba za zdravljenje mladostnikov s HS je napovedana na podlagi dokazane učinkovitosti in razmerja med izpostavljenostjo in odzivom pri odraslih bolnikih s HS ter verjetnosti, da so potek bolezni, patofiziologija in učinek zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolnikih, pri enaki ravni izpostavljenosti. Varnost priporočenega odmerka adalimumaba pri populaciji mladostnikov s HS temelji na varnostnem profilu indikacij adalimumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih pri podobnih ali pogostejših odmerkih (glejte poglavje 5.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je bilo ocenjeno v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 mg ali ≥ 40 mg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD) definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi bolniki so nezaslepljeno prejeli indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na njihovo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu bolniki z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu bolniki z < 40 kg.

V 4. tednu so bili bolniki glede na njihovo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1:1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 28.

Preglednica 28
Vzdrževalni režim

Masa bolnika	**Majhni odmerek**	**Standardni odmerek**
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

Rezultati učinkovitosti

Primarni cilj študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10.

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 29. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 30.

Preglednica 29
Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih
PCDAI klinična remisija in odziv

	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N = 93	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden N = 95**	**P vrednost***
26. teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52. teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038
*p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku			

Preglednica 30 Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden**	**P vrednost[1]**
Prenehanje s kortikosteroidi	**N = 33**	**N = 38**	
26. teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52. teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52. teden	40,0 %	23,8 %	0,303
[1]p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku. [2]Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno v 26. tednu ali po njem po raziskovalčevi diskreciji, če je bolnik izpolnjeval kriterije kliničnega odziva. [3]definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku			

V obeh skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kvalitete življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n = 100) iz študije Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 93 pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 17 let, z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno od 2 do 3 točk, potrjeno s centralno odčitano endoskopijo), ki so imeli nezadosten odziv ali intoleranco na konvencionalno zdravljenje. Približno 16 % bolnikov v študiji je imelo neuspešno predhodno zdravljenje z zaviralci TNF. Bolnikom, ki so ob vključitvi v študijo prejemali kortikosteroide, je bilo po 4. tednu dovoljeno postopno zmanjševanje zdravljenja s kortikosteroidi.

V indukcijskem obdobju študije so randomizirali 77 bolnikov v razmerju 3 : 2, tako da so prejemali dvojno slepo zdravljenje z zdravilom Humira z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. Obe skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu. Po spremembi zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejemalo zdravljenje z zdravilom Humira z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.

V 8. tednu so 62 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po delni oceni Mayo (PMS – Partial Mayo Score; opredeljen kot zmanjšanje PMS $\geq$ 2 točki in $\geq$ 30 % glede na izhodišče), uravnoteženo randomizirali tako, da so prejemali dvojno slepo vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Humira z odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (VT) ali z vzdrževalnim odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (VDT). Pred spremembo zasnove študije so 12 dodatnih bolnikov, ki

so dosegli klinični odziv po PMS, randomizirali tako, da so prejemali placebo, niso pa jih vključili v potrditveno analizo učinkovitosti.

Zagon bolezni je bil opredeljen kot povečanje PMS za najmanj 3 točke (za bolnike s PMS od 0 do 2 v 8. tednu), najmanj 2 točki (za bolnike s PMS od 3 do 4 v 8. tednu) ali najmanj 1 točko (za bolnike s PMS od 5 do 6 v 8. tednu).

Bolnike, ki so dosegli merila za zagon bolezni v 12. tednu ali pozneje, so randomizirali tako, da so prejeli ponovni začetni odmerek 2,4 mg/kg (največ 160 mg) ali odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) ter potem še naprej prejemali svoj določeni vzdrževalni režim odmerjanja.

Rezultati učinkovitosti

Soprimarna opazovana izida v študiji sta bila klinična remisija po PMS (opredeljena kot PMS ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 8. tednu in klinična remisija po FMS (Full Mayo Score – popolna ocena Mayo) (opredeljena kot ocena Mayo ≤ 2 brez posamezne podocene > 1) v 52. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv po PMS v 8. tednu.

Stopnje klinične remisije po PMS v 8. tednu pri bolnikih v vsaki od skupin z dvojno slepim indukcijskim zdravljenjem z zdravilom Humira so predstavljene v preglednici 31.

Preglednica 31: Klinična remisija po PMS v 8. tednu

	Humira[a] **Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu** N = 30	**Humira[b, c]** **Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu** N = 47
Klinična remisija	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu [b] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu [c] Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom zdravila Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanega izida		

V 52. tednu so pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg, ocenili klinično remisijo po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinični odziv po FMS (opredeljen kot zmanjšanje ocene Mayo ≥ 3 točke in ≥ 30 % glede na izhodišče) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, sluznično celjenje (opredeljeno kot endoskopsko podoceno Mayo ≤ 1) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinično remisijo po FMS pri bolnikih z remisijo v 8. tednu in delež udeležencev z remisijo brez kortikosteroidov po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu (preglednica 32).

Preglednica 32: Rezultati učinkovitosti v 52. tednu

	Humira[a] Največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	**Humira[b] Največ 40 mg vsak teden** N = 31
Klinična remisija pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinični odziv pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Sluznično celjenje pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinična remisija pri bolnikih z remisijo po PMS v 8. tednu	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija brez kortikosteroidov pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden [b] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden [c] Pri bolnikih, ki so ob izhodišču sočasno prejemali kortikosteroide Opomba: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih izidov v 52. tednu		

Dodatni eksploracijski opazovani izidi učinkovitosti so zajemali klinični odziv po kazalniku aktivnosti ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (opredeljen kot zmanjšanje kazalnika PUCAI ≥ 20 točk glede na izhodišče) in klinično remisijo po kazalniku PUCAI (opredeljena kot zmanjšanje kazalnika PUCAI < 10) v 8. tednu in 52. tednu (preglednica 33).

Preglednica 33: Rezultati eksploracijskih opazovanih izidov po kazalniku PUCAI

	8. teden	
	Humira[a] Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu N = 30	**Humira[b,c] Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu** N = 47
Klinična remisija po PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinični odziv po PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. teden	
	Humira[d] Največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	**Humira[e] Največ 40 mg vsak teden** N = 31
Klinična remisija po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinični odziv po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu		

[b] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu
[c] Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom zdravila Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu
[d] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden
[e] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden
Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu
Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanih izidov
Opomba 3: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih izidov v 52. tednu

Od bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, ki so med vzdrževalnim obdobjem prejeli ponovno zdravljenje z začetnim odmerkom, sta 2/6 (33 %) dosegla klinični odziv po FMS v 52. tednu.

Kakovost življenja

V skupinah, zdravljenih z zdravilom Humira, so klinično pomembna izboljšanja glede na izhodišče opažali z vprašalnikom IMPACT III in vprašalnikom za negovalce o zmanjšanju delovne storilnosti in dejavnosti (WPAI – Work Productivity and Activity Impairment).

Klinično pomembna povečanja (izboljšanje) hitrosti rasti glede na izhodišče so opažali pri skupinah, zdravljenih z adalimumabom, klinično pomembna povečanja (izboljšanje) indeksa telesne mase glede na izhodišče so opažali pri udeležencih, ki so prejemali visoki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

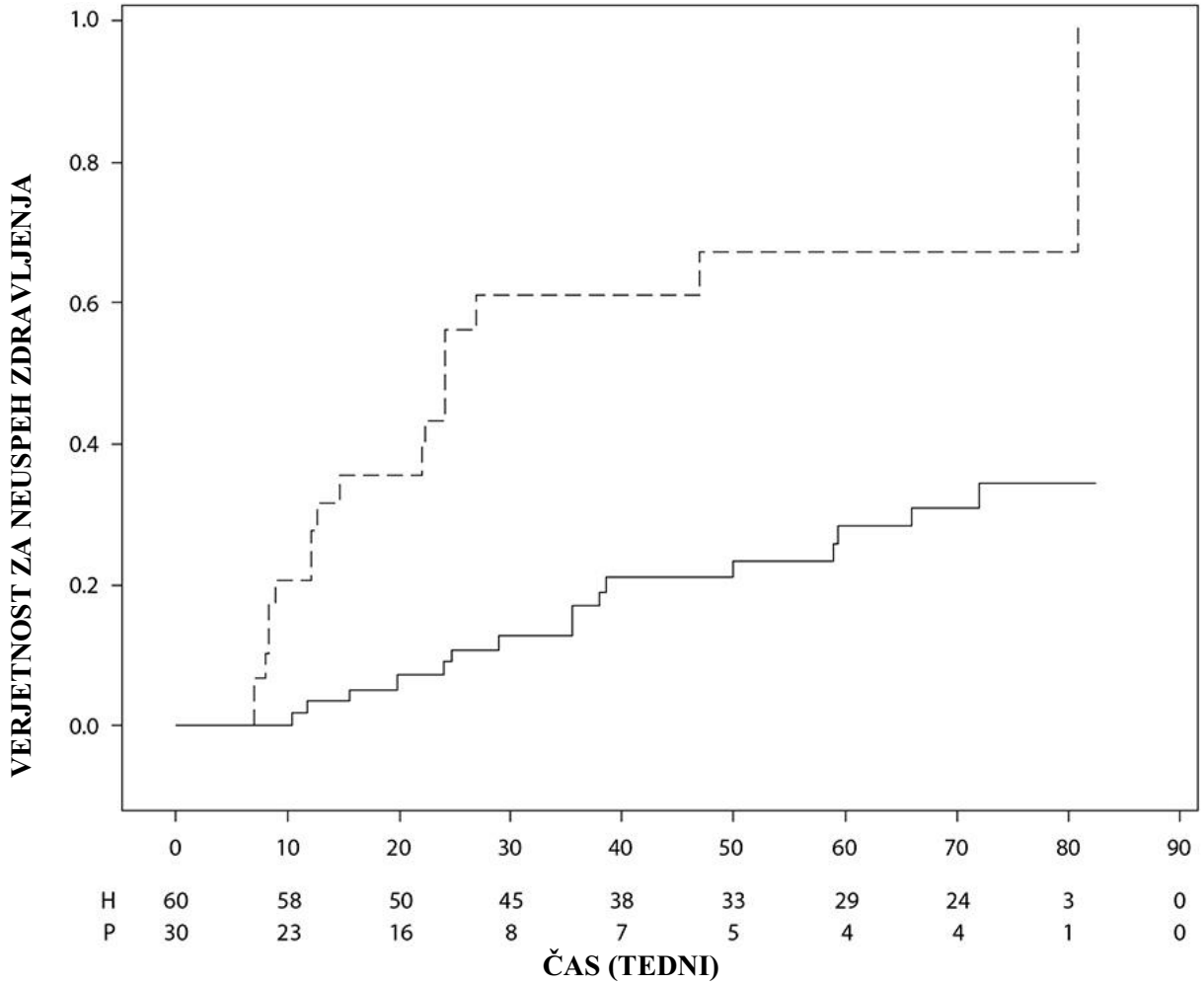
Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil "čas do neuspeha zdravljenja". Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja so bili poslabšanje ali vztrajno ne-izboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitev zdravljenja za daljše časovno obdobje.

<u>*Klinični odziv*</u>

Adalimumab je značilno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 3, $p < 0,0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna za bolnike, ki so se zdravili s placebom, medtem ko medianega časa do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh bolnikov. Adalimumab je značilno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti (HR = 0,25 [95 % IZ: 0,12, 0,49]).

Slika 3: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); H = HUMIRA (število rizičnih preiskovancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Po uporabi 24 mg/m^2 (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, starih od 4 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednosti merjene od 20. do 48. tedna) med uporabo adalimumaba brez metotreksata 5,6 ± 5,6 µg/ml (koeficient variacije 102 %) in med uporabo z metotreksatom 10,9 ± 5,2 µg/ml (koeficient variacije 47,7 %).

Pri bolnikih s poliartikularnim JIA, starih od 2 do < 4 leta ali starih 4 leta ali več in s telesno maso < 15 kg, ki so prejemali adalimumab v odmerku 24 mg/m^2, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja 6,0 ± 6,1 µg/ml (KV 101 %) med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 7,9 ± 5,6 µg/ml (KV 71,2 %) med sočasno uporabo metotreksata.

Po dajanju 24 mg/m^2 (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden bolnikom z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja (vrednost merjena v 24. tednu) 8,8 ± 6,6 µg/ml med uporabo adalimumaba brez metotreksata in 11,8 ± 4,3 µg/ml med sočasno uporabo metotreksata.

Po subkutanem dajanju 40 mg adalimumaba vsak drugi teden odraslim bolnikom z ne-radiografskim aksialnim spondiloartritisom, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja, merjena v 68. tednu 8.0 ± 4.6 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden 5 µg/ml.

Po dajanju adalimumaba 0,8 mg/kg (največ 40 mg) subkutano vsak drugi teden pediatričnim bolnikom s kronično psoriazo v plakih, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % KV).

Pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa doseže odmerek 160 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 80 mg zdravila Humira 2. teden, najmanjšo koncentracijo adalimubaba v serumu približno 7 do 8 µg/ml v 2. tednu in v 4. tednu. Najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 8 do 10 µg/ml med 12. tednom in 36. tednom pri zdravljenju z odmerkom 40 mg adalimumaba vsak teden.

Izpostavljenost adalimumabu pri mladostnikih s HS je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Priporočena shema odmerjanja pri mladostnikih s HS je 40 mg vsak drugi teden. Ker lahko velikost telesa vpliva na izpostavljenost adalimumabu, lahko mladostnikom z večjo telesno maso in nezadostnim odzivom na zdravljenje koristi jemanje priporočenega odmerka za odrasle, 40 mg vsak teden.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 40 mg zdravila Humira 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 80 mg zdravila Humira 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj od 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile 15,7 ± 6,6 µg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in 10,6 ± 6.1 µg/ml pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na njihovi randomizirani terapiji, so bile povprečne najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu 9,5 ± 5,6 µg/ml v skupini s standardnim odmerkom in 3,5 ± 2,2 µg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, tedensko) in 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, tedensko).

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom doseže polnilni odmerek 160 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 80 mg zdravila Humira 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden, so ugotovili povprečno najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 µg/ml.

Potem ko so pediatričnim bolnikom z ulceroznim kolitisom subkutano aplicirali odmerek na osnovi telesne mase, in sicer 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 5,01 ± 3,28 µg/ml. Pri bolnikih, ki so prejemali 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 15,7 ± 5,60 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 µg/ml.

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UC, CD ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CD in UC).

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)) je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 50 odziva (EC50) je bila 3 µg/ml (95% IZ: 1-6 µg/ml).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psoriazo v plakih sta bili za PASI 75 (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) in za PGA (PGA – Physician's Global Assessment) čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 µg/ml (95% IZ 0,4-47,6 in 1,9-10,5).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek

adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tistega, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven protiteles proti adalimumabu.

Okvara jeter ali ledvic

Zdravila Humira niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah Cynomolgus z odmerki 0,30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik zdravila Humira se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 25 ºC za obdobje do 14 dni. Injekcijska brizga ali injekcijski peresnik morata biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabita v 14 dneh, ju je potrebno zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Zdravilo Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batno zaporko (bromobutilni kavčuk) in z iglo z varovalnim pokrovčkom (termoplastični elastomer).

Pakiranja:
- 1 napolnjena injekcijska brizga (0,4 ml sterilne raztopine) z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.
- 2 napolnjeni injekcijski brizgi (0,4 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem, v pretisnem omotu.

- 4 napolnjene injekcijske brizge (0,4 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem, v pretisnem omotu.
- 6 napolnjenih injekcijskih brizg (0,4 ml sterilne raztopine), vsaka z 1 alkoholnim zložencem, v pretisnem omotu.

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Zdravilo Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, ki ga uporabi bolnik, vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo. Injekcijska igla znotraj peresnika je narejena iz stekla tipa I z batno zaporko (bromobutilni kavčuk) in igle z varovalnim pokrovčkom (termoplastični elastomer).

Pakiranja:
- 1 napolnjen injekcijski peresnik (0,4 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema v pretisnem omotu.
- 2 napolnjena injekcijska peresnika (0,4 ml sterilne raztopine), vsak z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.
- 4 napolnjeni injekcijski peresniki (0,4 ml sterilne raztopine), vsak z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.
- 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov (0,4 ml sterilne raztopine), vsak z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8 September 2003
Datum zadnjega podaljšanja: 8 September 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

1. IME ZDRAVILA

Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga z enim odmerkom vsebuje 80 mg adalimumaba.

Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik z enim odmerkom vsebuje 80 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo, pridobljeno v celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra, brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Humira je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za:

- Zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, kadar odziv na imunomodulirajoča zdravila, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- Zdravljenje hudega, aktivnega in progresivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, ki prej še niso dobivali metotreksata.

Zdravilo Humira je mogoče uporabiti kot monoterapijo v primeru intolerance za metotreksat ali kadar nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Z rentgenskim slikanjem je bilo dokazano, da zdravilo Humira upočasni hitrost napredovanja prizadetosti sklepov in izboljša telesno funkcijo, kadar se uporablja v kombinaciji z metotreksatom.

Psoriaza

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerne do hude kronične psoriaze v plakih pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje aktivne zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (acne inversa) pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno sistemsko HS zdravljenje (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Crohnova bolezen

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo na popoln in ustrezen ciklus zdravljenja s kortikosteroidom in/ali imunosupresivom, ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (od 6.leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s primarno prehransko terapijo in kortikosteroidom in/ali imunomodulatorjem, ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali kontraindikacije za tako zdravljenje.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-merkaptopurin (6-MP) ali azatioprin (AZA), ali pa takšnega zdravljenja ne prenesejo oz. imajo zanj medicinske kontraindikacije.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (od 6. leta starosti), ki se ne odzovejo zadovoljivo na konvencionalno zdravljenje, vključno s kortikosteroidi in/ali 6-merkaptopurinom (6-MP) ali azatioprinom (AZA), ali pri tistih, ki imajo intoleranco ali medicinske kontraindikacije za tako zdravljenje.

Uveitis

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje neinfekcijskega intermediarnega, posteriornega uveitisa in panuveitisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje s kortikosteroidi, pri bolnikih s potrebo po zmanjšani uporabi kortikosteroidov ali pri bolnikih, pri katerih je zdravljenje s kortikosteroidi neprimerno.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je indicirano za zdravljenje kroničnega, neinfekcijskega, anteriornega uveitisa pri bolnikih, starejših od 2 let, ki se niso ustrezno odzvali ali ne prenašajo konvencionalnega zdravljenja, ali pri katerih konvencionalno zdravljenje ni primerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Humira mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialist, izkušen v diagnosticiranju in zdravljenju bolezni, za katere je zdravilo Humira indicirano. Oftalmologom se svetuje, da se pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira posvetujejo z ustreznim specialistom (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Humira, morajo dobiti posebno opozorilno kartico za bolnika.

Bolniki, ki se naučijo pravilnega postopka injiciranja, si zdravilo Humira lahko injicirajo sami, če zdravnik presodi, da je to primerno, in je zagotovljeno ustrezno medicinsko spremljanje.

Med zdravljenjem z zdravilom Humira je treba optimizirati druge sočasne terapije (npr. kortikosteroide in/ali imunomodulacijska zdravila).

Odmerjanje

Revmatoidni artritis

Priporočeni odmerek zdravila Humira za odrasle bolnike z revmatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku v subkutani injekciji. Med zdravljenjem z zdravilom Humira je treba še naprej uporabljati metotreksat.

Med zdravljenjem z zdravilom Humira je mogoče nadaljevati z uporabo glukokortikoidov, salicilatov, nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) ali analgetikov. Za kombinirano uporabo z drugimi imunomodulirajočimi zdravili razen metotreksata glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Med monoterapijo lahko nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, koristi povečanje odmerka adalimumaba na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Razpoložljivi podatki kažejo, da se klinični odziv običajno pojavi v 12 tednih zdravljenja. Pri bolniku, ki se v tem času ne odzove na zdravljenje je treba ponovno razmisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Psoriaza

Priporočeno odmerjanje zdravila Humira za odrasle bolnike je začetni odmerek 80 mg subkutano in nato 40 mg subkutano vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku. Za vzdrževalni odmerek je na voljo zdravilo Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem peresniku.

Če se bolnik med tem obdobjem ne odzove, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 16 tednov potreben natančen ponoven razmislek.

Od 16. tedna dalje lahko bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden koristi povečanje odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja z 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden je treba ponovno natančno pretehtati pri bolniku z nezadostnim odzivom na zdravljenje po povečanju odmerka (glejte poglavje 5.1). Če je z 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden dosežen zadosten odziv na zdravljenje, se lahko odmerek pozneje zmanjša na 40 mg vsak drugi teden.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Hidradenitis suppurativa

Priporočena shema odmerjanja zdravila Humira pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa (HS) je 160 mg na 1. dan (apliciran v obliki dveh 80 mg injekcij v enem dnevu ali z eno 80 mg injekcijo na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje na 15. dan. Čez dva tedna (29. dan) nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden. Med zdravljenjem z zdravilom Humira lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporoča se, da med zdravljenjem z zdravilom Humira bolnik izpira HS lezije s topikalnim antiseptikom.

Če se bolniku stanje po 12. tednih ne izboljša, je pred podaljšanjem zdravljenja na več kot 12 tednov potreben natančen ponoven premislek.

Če je potrebno z zdravljenjem prekiniti, lahko ponovno uvedete zdravljenje z zdravilom Humira z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden (glejte poglavje 5.1).

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično pretehtati (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen

Priporočena shema odmerjanja zdravila Humira med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo, aktivno Crohnovo boleznijo 80 mg 0. teden in nato 40 mg 2. teden. Če je potreben hitrejši odziv na zdravljenje, lahko uporabite shemo 160 mg 0. teden (odmerek lahko aplicirate z dvema 80 mg injiciranjema na en dan ali z enim 80 mg injiciranjem na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg 2. teden. Ob tem se morate zavedati, da je tveganje za neželene učinke med indukcijo večje.

Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden. Če bolnik neha uporabljati zdravilo Humira, pa se znaki in simptomi bolezni ponovijo, je mogoče zdravilo Humira znova uvesti. Izkušenj s ponovno uporabo po več kot 8 tednih od prejšnjega odmerka je malo.

Med vzdrževalnim zdravljenjem, je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Humira na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna, lahko koristi nadaljnje vzdrževalno zdravljenje do 12. tedna. Pri bolnikih, ki se v tem obdobju ne odzovejo, je treba nadaljevanje zdravljenja dobro pretehtati.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Ulcerozni kolitis

Priporočena shema odmerjanja zdravila Humira med indukcijo je pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom 160 mg 0. teden (odmerek se lahko da v dveh 80 mg injekcijah v enem dnevu ali v eni 80 mg injekciji na dan dva dni zapored) in 80 mg 2. teden. Po indukcijskem zdravljenju je priporočeni odmerek 40 mg v subkutani injekciji vsak drugi teden.

Med vzdrževalnim zdravljenjem, je mogoče kortikosteroide postopoma zmanjšati v skladu s smernicami za klinično prakso.

Nekaterim bolnikom, ki se jim zmanjša odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, lahko koristi povečanje odmerka zdravila Humira na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da je klinični odziv po navadi dosežen v 2-8 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki se v tem času ne odzovejo, zdravljenja ni priporočljivo nadaljevati.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis

Priporočeni začetni odmerek zdravila Humira za odrasle bolnike z uveitisom je 80 mg, čemur sledi 40 mg odmerek vsak drugi teden, ki se ga začne dajati en teden po začetnem odmerku. Za vzdrževalni odmerek je na voljo zdravilo Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem peresniku. O začetku zdravljenja samo z zdravilom Humira so izkušnje omejene.

Zdravljenje z zdravilom Humira se lahko začne v kombinaciji s kortikosteroidi in/ali z drugimi nebiološkimi imunomodulatorji. Kortikosteroide, ki se jih daje sočasno, se lahko postopoma ukinja v skladu s klinično prakso, z začetkom dva tedna po začetku zdravljenja z zdravilom Humira.

Priporočljivo je, da se vsako leto ocenijo koristi in tveganja nadaljnjega dolgotrajnega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Posebne populacije

Starejši

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter in/ali ledvic

Zdravilo Humira pri teh populacijah bolnikov še ni bila preskušena, zato priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Psoriaza v plakih pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost zdravila Humira pri otrocih s psoriazo v plakih, starih 4-17 let, je bila potrjena. Priporočljivi odmerek zdravila Humira je največ 40 mg na en odmerek.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih (starejših od 12 let, ki tehtajo najmanj 30 kg)

Kliničnih študij z zdravilom Humira pri mladostnikih s HS ni. Odmerjanje zdravila Humira pri teh bolnikih je bilo določeno na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, v obliki subkutane injekcije.

Pri mladostnikih z nezadostnim odzivom na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden je možno razmisliti o povečanju odmerka na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Med zdravljenjem z zdravilom Humira lahko nadaljujete z antibiotičnim zdravljenjem, če je potrebno. Priporočljivo je, da med zdravljenjem z zdravilom Humira bolnik vsak dan uporablja topikalno antiseptično čistilno sredstvo za čiščenje lezij HS.

Po 12 tednih je treba nadaljevanje zdravljenja pri bolniku, pri katerem v tem obdobju ni prišlo do izboljšanja, vnovič skrbno pretehtati.

Če je treba zdravljenje prekiniti, je možno zdravljenje z zdravilom Humira znova uvesti, kakor je primerno.

Tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja je treba periodično ovrednotiti (glejte podatke za odrasle bolnike v poglavju 5.1).

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 12 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, starih od 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 1). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 1. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo

Masa bolnika	**Začetni odmerek**	**Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu**
< 40 kg	• 40 mg v 0. tednu in 20 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 80 mg v 0. tednu in 40 mg v 2. tednu V primeru, ko je potreben hitrejši odgovor na zdravljenje, z zavedanjem, da je tveganje za pojav neželenih učinkov povečano ob uporabi večjega začetnega odmerka, se lahko uporabi odmerek: • 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu	40 mg vsak drugi teden

Pri bolnikih, ki se ne odzovejo zadostno, se odmerek lahko poveča:
- < 40 kg: 20 mg vsak teden
- ≥ 40 kg: 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje do 12. tedna, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, starih manj kot 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, starih 6 do 17 let, temelji na telesni masi (preglednica 2). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Preglednica 2. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom

Masa bolnika	**Začetni odmerek**	**Vzdrževalni odmerek z začetkom v 4. tednu***
< 40 kg	• 80 mg v 0. tednu (apliciran v obliki ene 80 mg injekcije) in • 40 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 40 mg injekcije)	• 40 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	• 160 mg v 0. tednu (apliciran v obliki dveh 80 mg injekcij v enem dnevu ali ene 80 mg injekcije na dan dva zaporedna dneva) in • 80 mg v 2. tednu (apliciran v obliki ene 80 mg injekcije)	• 80 mg vsak drugi teden

[*] Pediatrični bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo zdravilo Humira, naj nadaljujejo zdravljenje s svojim predpisanim vzdrževalnim odmerkom.

Če se bolnik v 8 tednih ne odzove na zdravljenje, je potrebno skrbno premisliti o nadaljevanju zdravljenja.

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 6 let, za to indikacijo ni primerna.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali farmacevtskih oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z uveitisom, starih 2 leti ali več, temelji na telesni masi (preglednica 3). Zdravilo Humira se odmerja v obliki subkutane injekcije.

Izkušenj z zdravilom Humira pri zdravljenju uveitisa pri pediatričnih bolnikih brez sočasnega zdravljenja z metotreksatom ni.

Preglednica 3. Odmerjanje zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih z uveitisom

Masa bolnika	Režim odmerjanja
< 30 kg	20 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg vsak drugi teden v kombinaciji z metotreksatom

Na začetku zdravljenja z zdravilom Humira se lahko pri bolnikih < 30 kg uporabi polnilni odmerek 40 mg in pri bolnikih ≥ 30 kg polnilni odmerek 80 mg en teden pred začetkom vzdrževalnega zdravljenja. Klinični podatki o uporabi polnilnega odmerka zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila Humira pri otrocih, mlajših od 2 let, za to indikacijo ni primerna.

Priporočljivo je, da se tveganja in koristi neprekinjenega dolgotrajnega zdravljenja ovrednotijo enkrat na leto (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Humira je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, odvisno od individualnih potreb zdravljenja.

Način uporabe

Zdravilo Humira se uporablja kot subkutana injekcija. Podrobna navodila za uporabo so navedena v navodilu za uporabo.

Zdravilo Humira je na voljo v drugih jakostih in oblikah.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna tuberkuloza ali druge hude okužbe, npr. sepsa, in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Zmerno do hudo srčno popuščanje (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom, da bi izboljšali sledljivost bioloških zdravil, morata biti ime in številka serije uporabljenega zdravila jasno zabeležena.

Okužbe

Bolniki, ki uporabljajo antagoniste tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF), so bolj dovzetni za resne okužbe. Okvarjena pljučna funkcija lahko zveča tveganje za razvoj okužbe. Bolnike je zato treba pred, med in po zdravljenju z zdravilom Humira natančno kontrolirati glede okužb, vključno s tuberkulozo. Ker lahko eliminacija adalimumaba traja do štiri mesece, je treba bolnike ves ta čas nadzirati.

Zdravljenja z zdravilom Humira se ne sme začeti pri bolnikih z aktivnimi okužbami, vključno s kroničnimi ali lokaliziranimi, dokler te niso obvladane. Pred začetkom zdravljenja je treba tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Humira pretehtati pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni tuberkulozi, in bolnikih, ki so potovali na območja, kjer obstaja veliko tveganje tuberkuloze ali endemičnih mikoz, npr. histoplazmoze, kokcidioidomikoze ali blastomikoze (glejte *Druge oportunistične okužbe*).

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Humira pojavi nova okužba, je treba natančno nadzirati in opraviti morajo popolno diagnostično obravnavo. Če se bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, je treba uporabo zdravila Humira prekiniti in uvesti ustrezno protimikrobno ali protimikotično zdravljenje, dokler okužba ni obvladana. Pri odločanju za uporabo zdravila Humira je potrebna previdnost pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se okužbe ali z osnovnimi boleznimi, ki lahko zvečajo nagnjenost k okužbam, vključno s sočasno uporabljenimi imunosupresivnimi zdravili.

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira, so bile opisane resne okužbe, vključno s sepso, zaradi bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih glivičnih, parazitskih, virusnih in drugih oportunističnih okužb, npr. listerioza, legioneloza in pnevmocistična okužba.

Med resnimi okužbami, zabeleženimi v kliničnih preskušanjih, so bile pljučnica, pielonefritis, septični artritis in septikemija. Opisane so bile hospitalizacije in smrti zaradi okužb.

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira so poročali o tuberkulozi, vključno z reaktivacijo in novimi pojavi tuberkuloze. Poročila so vključevala primere pljučne in zunajpljučne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira je vse bolnike treba pregledati glede aktivne ali neaktivne (latentne) tuberkulozne okužbe. Pregled mora obsegati podrobno zdravstveno oceno bolnikove anamneze tuberkuloze ali morebitnih predhodnih stikov z ljudmi z aktivno tuberkulozo ter predhodnega in/ali trenutnega imunosupresivnega zdravljenja. Pri vseh bolnikih je treba narediti ustrezne presejalne preiskave (tj. tuberkulinski kožni test in rentgensko slikanje prsnih organov) (veljajo lahko lokalna priporočila). Izvedbo in rezultate teh preiskav je priporočljivo vpisati v opozorilno kartico za bolnika. Zdravniki se morajo zavedati tveganja za lažno negativne izvide tuberkulinskega kožnega testa, zlasti pri hudo bolnih ali imunsko oslabelih bolnikih.

Če se odkrije aktivna tuberkuloza, se zdravljenja z zdravilom Humira ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

V vseh spodaj navedenih okoliščinah je treba korist in tveganje zdravljenja z zdravilom Humira zelo natančno pretehtati.

Če sumite na latentno tuberkulozo, se posvetujte z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem tuberkuloze.

Če ugotovite latentno tuberkulozo, morate pred uvedbo zdravila Humira začeti s protituberkuloznim profilaktičnim zdravljenjem v skladu z lokalnimi priporočili.

O uporabi protituberkuloznega profilaktičnega zdravljenja morate pred uvedbo zdravila Humira razmisliti tudi pri bolnikih s hudimi ali pomembnimi faktorji tveganja za tuberkulozo kljub negativnemu testu za tuberkulozo in pri bolnikih z anamnezo latentne ali aktivne tuberkuloze, pri katerih ni mogoče potrditi ustreznega zdravljenja.

Kljub profilaktičnemu zdravljenju za tuberkulozo, so se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, pojavili primeri reaktivacije tuberkuloze. Nekaterim bolnikom, ki so bili uspešno zdravljeni zaradi aktivne tuberkuloze, se je med terapijo z zdravilom Humira ponovno razvila tuberkuloza.

Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če med zdravljenjem z zdravilom Humira ali po njem doživijo znake ali simptome, ki nakazujejo tuberkulozno okužbo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje/izgubljanje telesne mase, nekoliko zvišano telesno temperaturo, ravnodušnost).

Druge oportunistične okužbe

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira, so opažali oportunistične okužbe, vključno z invazivnimi glivičnimi okužbami. Takšne okužbe se pri uporabnikih antagonistov TNF niso pojavljale vedno, zato je v primerih njihovega nastanka prihajalo do zamud pri ustreznem zdravljenju, kar je včasih povzročilo smrt.

Če se bolniku pojavijo znaki ali simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, hujšanje, znojenje, kašelj, dispneja in/ali pljučni infiltrati ali druge sistemske bolezni (s spremljajočim šokom ali brez njega), je treba posumiti na invazivno glivično okužbo. V takšnem primeru je treba uporabo zdravila Humira nemudoma prekiniti. Pri teh bolnikih je pri postavitvi diagnoze in izbiri empiričnega antimikotičnega zdravljena potreben posvet z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju bolnikov z invazivnimi glivičnimi okužbami.

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacijo hepatitisa B so opažali pri bolnikih, ki so dobivali antagonist TNF (vključno z zdravilom Humira) in ki so bili kronični nosilci virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Nekaj primerov se je končalo s smrtjo. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira testirati na okužbo s HBV. Pri bolnikih, ki so pozitivni na okužbo s hepatitisom B, se priporoča posvetovanje z zdravnikom specialistom za zdravljenje okužb s hepatitisom B.

Nosilce HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Humira, je treba ves čas zdravljenja in več mesecev po koncu zdravljenja natančno spremljati glede znakov in simptomov aktivne okužbe s HBV. O zdravljenju nosilcev HBV s protivirusno terapijo v kombinaciji z antagonistom TNF za preprečitev reaktivacije HBV ni zadostnih podatkov. Pri bolnikih, ki se jim pojavi reaktivacija HBV, je treba uporabo zdravila Humira prekiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznim podpornim zdravljenjem.

Nevrološki zapleti

Antagonisti TNF, z zdravilom Humira vred, so bili v redkih primerih povezani s pojavom ali poslabšanjem kliničnih simptomov in/ali rentgenoloških znakov demielinizirajoče bolezni osrednjega živčnega sistema, vključno z multiplo sklerozo in optičnim nevritisom, in periferne demielinizirajoče bolezni, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Pri odločanju za uporabo zdravila Humira pri bolnikih z že prej obstoječimi ali nedavno nastalimi demielinizirajočimi boleznimi osrednjega ali perifernega živčevja je potrebna previdnost; če se razvije katera od teh bolezni, je treba razmisliti o

prenehanju zdravljenja z zdravilom Humira. Znana je zveza med intermediarnim uveitisom in demielinizirajočimi boleznimi osrednjega živčevja. Pri bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim uveitisom je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira in redno med zdravljenjem opravljati nevrološko oceno, da se oceni že obstoječe ali razvijajoče se demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja.

Alergijske reakcije

V kliničnih študijah so bile redke resne alergijske reakcije, povezane z zdravilom Humira. Z zdravilom Humira povezane alergijske reakcije, ki niso bile resne, so se v kliničnih študijah pojavljale občasno. Po uporabi zdravila Humira so prejeli poročila o resnih alergijskih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Če se pojavi anafilaktična reakcija ali kakšna druga resna alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila Humira nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Imunosupresija

V študiji 64 bolnikov z revmatoidnim artritisom, zdravljenih z zdravilom Humira, niso odkrili znakov zavrtja odložene preobčutljivosti, znižanja koncentracije imunoglobulinov ali spremembe števila efektorskih celic T in B, naravnih celic ubijalk, monocitov/makrofagov ali nevtrofilcev.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih preizkušanj z antagonisti TNF je bilo opaženih več primerov malignomov, vključno z limfomi, tako pri bolnikih, ki so prejemali antagonist TNF, kot pri kontrolnih bolnikih. Vendar je bilo pojavljanje redko. Med obdobjem trženja so bili opisani primeri levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z dolgotrajno, zelo aktivno vnetno boleznijo je zvečano osnovno tveganje za limfome in levkemijo, kar komplicira oceno tveganja. S sedanjim znanjem možnega tveganja za razvoj limfomov, levkemije in drugih malignomov pri bolnikih, zdravljenih z antagonistom TNF, ni mogoče izključiti.

Med obdobjem trženja so bili opisani malignomi (nekateri s smrtnim izidom) pri otrocih, mladostnikih in mladih odraslih (starih do 22 let), ki so dobivali antagoniste TNF, vključno z adalimumabom (začetek zdravljenja v starosti ≤ 18 let). V približno polovici primerov je šlo za limfome. Drugi primeri so obsegali številne različne malignome, med njimi redke malignome, ki so po navadi povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z antagonisti TNF, ni mogoče izključiti tveganja nastanka malignomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, je bil v redkih primerih med obdobjem trženja identificiran hepatosplenični limfom celic T. Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni in je običajno smrtna. Pri uporabi zdravila Humira so se nekateri od hepatosplenoičnih limfomov celic T pojavili pri mladih odraslih bolnikih, ki so se sočasno zdravili z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom, ki se uporabljata pri vnetni bolezni črevesa. Potrebno je upoštevati potencialno tveganje pri sočasni uporabi azatioprina ali 6-merkaptopurina in zdravila Humira. Tveganja za razvoj hepatosplenoičnega limfoma celic T pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Humira, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.8).

Študij, ki bi vključevale bolnike z anamnezo malignoma ali bolnike, pri katerih bi se zdravljenje z zdravilom Humira nadaljevalo po pojavu malignoma, ni bilo. Torej je potrebna dodatna previdnost, kadar razmišljamo o zdravljenju z zdravilom Humira pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pred zdravljenjem z zdravilom Humira in med zdravljenjem z njim je treba za nemelanomskega kožnega raka pregledati vse bolnike, še zlasti pa bolnike z anamnezo intenzivne imunosupresivne terapije in bolnike s psoriazo, ki so kdaj prejemali PUVA. Poročali so tudi o melanomu in karcinomu Merkelovih celic pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF , vključno z adalimumabom (glejte poglavje 4.8).

V eksploracijskem kliničnem preskušanju infliksimaba, antagonista TNF, pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), so med prejemniki infliksimaba zabeležili več

malignomov, večinoma pljuč ali glave in vratu, kot med primerjalnimi bolniki. Vsi bolniki so imeli anamnezo hudega kajenja. Zato je treba pri bolnikih s KOPB in bolnikih, ki jih zaradi hudega kajenja bolj ogroža malignom, vsak antagonist TNF uporabljati previdno.

Glede na trenutne podatke ni znano, ali zdravljenje z adalimumabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali raka kolona. Vse bolnike z ulceroznim kolitisom, ki imajo večje tveganje za displazijo ali karcinom kolona (npr. bolnike z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozirajočim holangitisom), ali imajo anamnezo displazije ali karcinoma kolona, je treba pred zdravljenjem in redno med potekom bolezni presejalno pregledovati glede displazije. Takšna ocena mora vključevati kolonoskopijo in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili.

Hematološke reakcije

Pri uporabi antagonistov TNF je bila v redkih primerih opisana pancitopenija, vključno z aplastično anemijo. Med uporabo zdravila Humira so poročali o neželenih učinkih na hematološki sistem, vključno z medicinsko pomembno citopenijo (npr. trombocitopenijo, levkopenijo). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med uporabo zdravilaHumira pojavijo znaki ali simptomi krvnih diskrazij (npr. trajno zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve, bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi nepravilnostmi je treba razmisliti o prekinitvi terapije z zdravilom Humira.

Cepljenja

V študiji 226 odraslih preiskovancev z revmatoidnim artritisom, ki so dobivali adalimumab ali placebo, so ugotovili podobne odzive protiteles na standardno 23-valentno pnevmokokno cepivo in trivalentno virusno cepivo proti influenci. Podatkov o sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilomHumira, ni.

Za pediatrične bolnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Humira, lahko sočasno dobijo cepiva, razen živih cepiv. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva še 5 mesecev po materini zadnji injekciji adalimumaba med nosečnostjo.

Kongestivno srčno popuščanje

V klinični študiji z drugim antagonistom TNF so opažali poslabšanje kongestivnega srčnega popuščanja in večjo umrljivost zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. O primerih poslabšanja kongestivnega srčnega popuščanja so poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira. Pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA) je treba zdravilo Humira uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmernim ali hudim srčnim popuščanjem je zdravilo Humira kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki se jim na novo pojavijo simptomi kongestivnega srčnega popuščanja ali se jim takšni simptomi poslabšajo, je treba zdravljenje z zdravilom Humira prekiniti.

Avtoimunska dogajanja

Zdravljenje z zdravilom Humira lahko povzroči nastanek avtoimunskih protiteles. Vpliv dolgoročnega zdravljenja z zdravilom Humira na nastanek avtoimunskih bolezni ni znan. Če se bolniku po zdravljenju z zdravilom Humira pojavijo simptomi, ki nakazujejo lupusu podobni sindrom, in ima pozitivna protitelesa proti dvojnoverižni DNA, zdravljenja z zdravilom Humira ne sme nadaljevati (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF

V kliničnih študijah s sočasno uporabo anakinre in etanercepta, drugega antagonista TNF, so opazili hude okužbe brez dodatnih kliničnih prednosti v primerjavi z etanerceptom samim. Glede na naravo neželenih dogodkov, opaženih pri kombiniranem zdravljenju z etanerceptom in anakinro, lahko podobne toksičnosti nastanejo tudi pri uporabi anakinre in drugih antagonistov TNF. Zato kombinacija adalimumaba in anakinre ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba adalimumaba z drugimi biološkimi DMARDS (t.j.anakinra in abacept) ali z drugimi antagonisti TNF ni priporočljiva zaradi možnega povečanega tveganja za okužbe, vključno z resnimi okužbami, in drugih potencialnih farmakoloških interakcij (glejte poglavje 4.5).

Operacije

Izkušnje z varnostjo operacij pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so omejene. Če je predviden kirurški poseg, je treba upoštevati dolg razpolovni čas adalimumaba. Bolnika, ki med zdravljenjem z zdravilom Humira potrebuje operacijo, je treba natančno nadzirati glede okužb in ustrezno ukrepati. Izkušnje z varnostjo pri bolnikih, ki so jim med zdravljenjem z zdravilom Humira opravili artroplastiko, so omejene.

Zapora tankega črevesa

Če se bolnik ne odzove na zdravljenje Crohnove bolezni, lahko to pomeni, da ima stalno fibrotično strikturo, zaradi katere utegne biti potrebno kirurško zdravljenje. Razpoložljivi podatki kažejo, da zdravilo Humira ne poslabša in ne povzroči striktur.

Starejši

Pri bolnikih nad 65 let, ki so prejemali zdravilo Humira, je bila pogostost resnih okužb večja (3,7 %) kot pri tistih pod 65 let starosti (1,5 %). Nekateri so imeli smrtni izid. Posebna pozornost glede tveganja okužb je potrebna pri zdravljenju starejših.

Pediatrična populacija

Glejte podpoglavje Cepljenja zgoraj.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Humira so raziskali pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in psoriatičnim artritisom, ki so zdravilo Humira jemali v monoterapiji, kot pri tistih, ki so jo jemali hkrati z metotreksatom. Če je bilo zdravilo Humira uporabljeno skupaj z metotreksatom, je bilo nastajanje protiteles v primerjavi z monoterapijo manjše. Uporaba zdravila Humira brez metotreksata je zvečala nastajanje protiteles, zvečala očistek in zmanjšala učinkovitost adalimumaba (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija zdravila Humira in anakinre ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF”).

Kombinacija zdravila Humira in abatacepta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 “Sočasna uporaba bioloških DMARDS ali antagonistov TNF”).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še pet mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira.

Nosečnost

Veliko število (približno 2100) v naprej izbranih nosečnosti, med katerimi so bile matere izpostavljene adalimumabu in jim je sledilo rojstvo živorojenih otrok z znanim izidom, vključno s 1500 izpostavljenimi v prvem trimesečju, ne nakazuje povečanja razmerja malformacij pri novorojenčkih.

V predvidenem kohortnem registru je bilo vključenih 257 žensk z revmatoidnim artritisom (RA) ali Crohnovo boleznijo (CB), zdravljenih z adalimumabom vsaj v prvem trimesečju nosečnosti, in 120 žensk z RA ali CB, ki niso bile zdravljene z adalimumabom. Primarni opazovani dogodek je bila prevalenca rojstev z večjmi defekti ob rojstvu. Razmerje nosečnosti, ki so se končale vsaj z enim živorojenim otrokom z večjim defektom ob rojstvu, je bilo 6/69 (8,7 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom z RA, in 5/74 (6,8 %) pri nezdravljenih nosečnicah z RA (neprilagojeno razmerje obetov 1.31, 95 % interval zaupanja 0.38-4.52), ter 16/152 (10,5 %) pri nosečnicah, zdravljenih z adalimumabom s CB, in 3/32 (9,4 %) pri nezdravljenih nosečnicah s CB (neprilagojeno razmerje obetov 1.14, 95 % interval zaupanja 0.31-4.16). Prilagojeno razmerje obetov (z ozirom na izhodiščne razlike) je bilo 1.10 (95 % interval zaupanja 0.45-2.73) z RA in CB skupaj. Ni bilo opaznih razlik med nosečnicami, zdravljenimi z adalimumabom in nezdravljenimi glede sekundarnih opazovanih dogodkov, kot so spontani splavi, manjši defekti ob rojstvu, prezgodnji porodi, porodna velikost in resne ali oportunistične okužbe, prav tako ni bilo opisanih mrtvorojenosti ali malignosti. Na interpretacijo podatkov lahko vplivajo metodološke omejitve raziskave, vključno z majhno velikostjo vzorca in nerandomizirano zasnovo raziskave.

V raziskavi razvojne toksičnosti pri opicah ni bilo znakov maternalne toksičnosti, embriotoksičnosti ali teratogenosti. Predkliničnih podatkov o poporodni toksičnosti adalimumaba ni (glejte poglavje 5.3).

Ker adalimumab zavira TNFα, bi njegova uporaba med nosečnostjo lahko okrnila normalne imunske odzive novorojenčka. Adalimumab se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je brez dvoma potrebno.

Adalimumab lahko prehaja skozi placento v serum dojenčkov, ki so jih rodile ženske, zdravljene z adalimumabom med nosečnostjo. Posledično je lahko tveganje za okužbe pri teh dojenčkih večje. Uporaba živih cepiv (npr. BCG cepiva) pri dojenčkih, ki so bili izpostavljeni adalimumabu in utero, ni priporočljiva 5 mesecev po zadnji injekciji adalimumaba, ki jo je mati prejela med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki iz objavljene literature kažejo, da se adalimumab izloča v materino mleko v zelo nizkih koncentracijah, s prisotnostjo adalimumaba v človeškem mleku v koncentraciji 0.1 % do 1 % glede na materin serum. Pri peroralnem dajanju so imunoglobulini G podvrženi intestinalni proteolizi in imajo nizko biološko razpoložljivost. Ni pričakovanega učinka na dojene novorojenčke/dojenčke. Posledično se zdravilo Humira lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Predkliničnih podatkov o učinkih adalimumaba na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Humira ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Humira se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Zdravilo Humira so raziskali pri 9506 bolnikih v kontroliranih in odprtih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet in so trajala do 60 mesecev ali več. Ta preskušanja so vključila bolnike z revmatoidnim artritisom (tako tiste, ki so imeli bolezen kratek čas, kot tiste, ki so jo

imeli že dolgo), juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), aksialnim spondiloartritisom, (ankilozirajočim sponditisom in aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS), psoriatičnim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa in uveitisom. Kontrolirane študije, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, so vključevale 6089 bolnikov, ki so med kontroliranim obdobjem dobivali zdravilo Humira, in 3801 bolnikov, ki so med tem obdobjem dobivali placebo ali primerjalno učinkovino.

Delež bolnikov, ki so zaradi neželenih učinkov prekinili zdravljenje med dvojno slepim, s placebom kontroliranim delom študij, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, je bil 5,9 % v skupini, ki je prejemala zdravilo Humira, in 5,4 % v kontrolni skupini.

Najpogosteje so spontano poročali o okužbah (kot je nazofaringitis, okužbe zgornjih dihal in sinusitis), reakcijah na mestu injiciranja (eritem, srbenje, hemoragija, bolečina ali otekanje), glavobolu in mišično-skeletni bolečini.

Poročali so tudi o resnih neželenih učinkih v zvezi z zdravilom Humira. Antagonisti TNF, kot je Humira, prizadenejo imunski sistem in njihova uporaba lahko vpliva na obrambo telesa proti okužbi in raku. Poročali so tudi o smrtnih in življenjsko ogrožajočih okužbah (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), HBV reaktivaciji in različnih malignih obolenjih (vključno z levkemijo, limfomom in HSTCL).

Poročali so tudi o resnih hematoloških, nevroloških in avtoimunskih reakcijah. To vključuje redka poročila o pancitopeniji, aplastični anemiji, centralnih in perifernih demielinizacijskih dogodkih in poročila o lupusu, z lupusom povezanimi stanji in sindromom Stevens-Johnson.

Pediatrična populacija

Na splošno so bili neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih po pogostnosti in vrsti podobni neželenim učinkom, opaženih pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednji seznam neželenih učinkov je osnovan na izkušnjah iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja zdravila in jih razvršča po organskih sistemih in pogostnosti v preglednici 4, spodaj: zelo pogosti (≥1/10), pogosti (≥1/100 do <1/10), občasni (≥1/1.000 do <1/100), redki (≥1/10.000 do <1/1.000) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Vključena je bila največja pogostnost med različnimi indikacijami. V koloni organski sistem se pojavi znak zvezdica (*), če so v zvezi s tem vključene dodatne informacije v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8.

Preglednica 4
Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni*	zelo pogosti	okužbe respiratornega trakta (vključno z okužbo spodnjega in zgornjega respiratornega trakta, pljučnico, vnetjem sinusa, vnetjem sluznice žrela, vnetjem nosnega dela žrela in pljučnim virusnim herpesom)
	pogosti	sistemske okužbe (vključno s sepso, kandidiazo in gripo), črevesne okužbe (vključno z virusnim gastroenteritisom), okužbe kože in mehkih tkiv (vklučno z zanohtnico, celulitisom, impetigom, nekrotizirajočim fasciitisom in herpes zostrom), okužbe ušes, okužbe ustne votline (vključno s herpesom simpleksom, ustnim herpesom in okužbami zob), okužbe reproduktivnega trakta (vključno z vulvovaginalno mikotično okužbo), okužbe urinarnega trakta (vključno s pielonefritisom), glivične okužbe, okužbe sklepov
	občasni	okužbe centralnega živčevja (vključno z virusnim meningitisom), oportunistične okužbe in tuberkuloza (vključno s kokcidioidomikozo, histoplazmozo in kompleksno okužbo z Mycobacterium avium), bakterijske okužbe, okužbe oči, divrtikulitis[1)]
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*	pogosti	karcinom kože, ki ne vključuje malignega melanoma (vključno z bazalnoceličnim karcinomom in ploščatoceličnim karcinomom), benigni tumor
	občasni	limfom**, tumorji parenhimskih organov (vključno s tumorjem dojk, tumorjem pljuč in tumorjem ščitnice), maligni melanom**
	redki	levkemija[1)]
	neznana pogostnost	hepatosplenični T-celični limfom[1)], karcinom Merklovih celic (nevroendokrini karcinom kože)[1)], Kaposijev sarkom

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema*	zelo pogosti	levkopenija (vključno z nevtropenijo in agranulocitozo), anemija
	pogosti	levkocitoza, trombocitopenija
	občasni	idiopatska trombocitopenična purpura
	redki	pancitopenija
Bolezni imunskega sistema*	pogosti	preobčutljivost, alergije (vključno s sezonsko alergijo)
	občasni	sarkoidoza[1)], vaskulitis
	redki	anafilaksa[1)]
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zvišanje lipidov
	pogosti	hipokalemija, hiperurikemija, nenormalni nivo natrija v krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihiatrične motnje	pogosti	spremembe razpoloženja (vključno z depresijo), anksioznost, nespečnost
Bolezni živčevja*	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	parestezije (vključno s hipoastezijo), migrena, stisnenje živčnih korenin
	občasni	možgansko-žilni dogodki[1)], tremor, nevropatija
	redki	multipla skleroza demielinizirajoče bolezni (npr.optični nevritis, Guillain-Barré sindrom)[1)]
Očesne bolezni	pogosti	motnje vidnega zaznavanja, konjunktivitis, vnetje veke, otekanje oči
	občasni	diplopija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vertigo
	občasni	izguba sluha, tinitus
Srčne bolezni*	pogosti	tahikardija
	občasni	miokardni infarkt[1)] aritmija kongestivno srčno popuščanje
	redki	zastoj srca
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija, zardevanje, hematom
	občasni	aortna anevrizma, zapora arterijskega žilja, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*	pogosti	astma, dispneja, kašelj
	občasni	pljučni embolizem[1)], intersticijska pljučna bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, pnevmonitis, plevralna efuzija[1)]
	redki	pljučna fibroza[1)]
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu, navzeja in bruhanje
	pogosti	gastrointestinalna krvavitev, dispepsija, bolezen gastroezofagealnega refluksa, Sjögrenov sindrom
	občasni	pankreatitis, disfagija, edem obraza
	redki	intestinalna perforacija[1)]

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*	zelo pogosti	zvišani jetrni encimi
	občasni	vnetje žolčnika in holelitiaza, jetrna steatoza, zvišana vrednost bilirubina v krvi
	redki	hepatitis reaktivcija hepatitisa B[1)] avtoimunski hepatitis[1)]
	neznana pogostnost	odpoved jeter[1)]
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	izpuščaj (vključno z eksfoliativnim izpuščajem)
	pogosti	poslabšanje ali pojav psoriaze (vključno s palmoplantarno pustularno psoriazo)[1)], urtikarija, modrice (vključno s purpuro), dermatitis (vključno z ekcemom), lomljenje nohtov, čezmerno znojenje, alopecija[1)], srbenje,
	občasni	nočno potenje, brazgotinjenje
	redki	multiformni eritem[1)], sindrom Stevens-Johnson[1)], angioedem[1)], kožni vaskulitis[1)] lihenoidna kožna reakcija[1)]
	neznana pogostnost	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa[1)]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišičnoskeletne bolečine
	pogosti	mišični spazmi (vključno s povišano kreatin fosfokinazo v krvi)
	občasni	rabdomioliza, sistemski eritematozni lupus
	redki	sindrom podoben lupusu
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara, hematurija
	občasni	nokturija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	erektilna disfunkcija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*	zelo pogosti	reakcija na mestu injiciranja (vključno z eritemom na mestu injiciranje)
	pogosti	bolečina v prsih, edemi, povišana telesna temperatura[1)]
	občasni	vnetje
Preiskave	pogosti	koagulacija in motnje krvavenja (vključno s podaljšanim aktiviranim parcialnim tromboplastinskim časom), prisotnost avtoprotiteles (vključno s protitelesi proti dvovijačni DNA), zvišanje laktat dehidrogenaze v krvi
	neznana pogostnost	povečana telesna masa[2)]
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	slabše celjenje

* Nadaljnje informacije v zvezi s tem najdete v poglavjih 4.3, 4.4 in 4.8
** Vključno pri odprtih podaljšanih študijah
[1)] Vključno s podatki iz spontanega poročanja
[2)] Povprečna sprememba telesne mase glede na izhodiščno vrednost v skupini z adalimumabom je znašala od 0,3 kg do 1,0 kg pri vseh indikacijah za odrasle, v primerjavi z od (minus) –0,4 kg do 0,4 kg v skupini s placebom, v obdobju zdravljenja 4–6 mesecev. Povečanje telesne mase za 5–6 kg je bilo opaženo tudi pri dolgoročni podaljšani študiji zdravila ob povprečni izpostavljenosti približno 1–2 leti, brez kontrolne skupine, še zlasti pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom. Mehanizem tega učinka ni znan, vendar bi bil lahko povezan s protivnetnim učinkom adalimumaba.

Hidradenitis suppurativa

Varnostni profil bolnikov s HS, ki so bili tedensko zdravljeni z zdravilom Humira, je v skladu z znanim varnostnim profilom zdravila Humira.

Uveitis

Varnostni profil za bolnike z uveitisom, ki so bili vsak drugi teden zdravljeni z zdravilom Humira, je v skladu z znanim varnostnim profilom zdravila Humira.

Opis izbranih neželenih učinkov

Spremembe na mestu injiciranja

V kontroliranih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je reakcije na mestu injiciranja (eritem in/ali srbenje, krvavitve, bolečine ali oteklost) imelo 12,9 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Humira, in 7,1 % bolnikov, ki so dobivali placebo ali kontrolno učinkovino. Zaradi reakcij na injekcijskem mestu uporabe zdravila praviloma ni bilo treba prekiniti.

Okužbe

V kontroliranih preskušanjih, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet, pri odraslih in otrocih je bil delež okužb 1,51 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 1,46 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino. Pri okužbah je šlo predvsem za nazofaringitis, okužbo zgornjih dihal in sinusitis. Večina bolnikov je po ozdravitvi okužbe nadaljevala zdravljenje z zdravilom Humira.

Incidenca resnih okužb je bila 0,04 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,03 na bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali placebo oziroma kontrolno učinkovino.

V kontroliranih in odprtih študijah pri odraslih in otrocih z zdravilom Humira so poročali o resnih okužbah (vključno s smrtno nevarnimi, ki so se pojavile redko), med katerimi so bile tuberkuloza (tudi miliarna in zunajpljučna) in invazivne oportunistične okužbe (npr. diseminirana ali zunajpljučna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pnevmocistoza, kandidaza, aspergiloza in listerioza). Večina primerov tuberkuloze se je pojavila v prvih osmih mesecih po začetku zdravljenja in mogoče je, da gre za ponoven izbruh latentne bolezni.

Malignomi in limfoproliferativne bolezni

Pri 249 pediatričnih bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom in artritisom, povezanim z entezitisom), ki so bili med preskušanji zdravila Humira zdravilu izpostavljeni 655,6 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Poleg tega niso opazili nobenega malignoma tudi pri 192 pediatričnih bolnikih, ki so bili izpostavljeni 498,1 bolnikov-let med študijami z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo. Pri 77 pediatričnih bolnikih v preskušanju zdravila Humira pri pediatričnih bolnikih s kronično psoriazo v plakih z izpostavljenostjo 80,0 bolnikov-let niso opazili malignomov. Pri 93 pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so bili med preskušanjem zdravila Humira izpostavljeni 65,3 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma. Pri 60 pediatričnih bolnikih z uveitisom, ki so bili med preskušanji zdravila Humira izpostavljeni 58,4 bolnikov-let, niso ugotovili nobenega malignoma.

V kontroliranih delih preskušanj, ki podpirajo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet zdravila Humira pri odraslih, ki so trajala vsaj 12 tednov, pri bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS, psoriatičnim artritisom, psoriazo, hidradenitis suppurativa, Crohnovo boleznijo, ulceroznim kolitisom in uveitisom so malignome (razen limfoma in nemelanomskega kožnega raka) opažali z deležem (95 % interval zaupanja) 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolnikov-let med 5291 bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolnikov-let med 3444 kontrolnimi bolniki (pri prvih je zdravljenje mediano trajalo 4,0 meseca in pri drugih 3,8 meseca). Delež (95 % interval zaupanja) nemelanomskih kožnih rakov je bil 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolnikov-let med kontrolnimi bolniki. Med temi kožnimi raki je bil delež (95 % interval zaupanja) skvamocelularnega karcinoma 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov. Delež (95 % interval zaupanja) limfomov je bil 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolnikov-let med bolniki, ki so dobivali zdravilo Humira, in 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolnikov-let v kontrolni skupini bolnikov.

Če vzamemo skupaj kontrolirane dele teh preskušanj in potekajoče in zaključene odprte nadaljevalne študije z medianim trajanjem približno 3,3 leta s 6,427 bolniki in prek 26439 bolnikov-let zdravljenja, je ugotovljeni delež malignomov (razen limfoma in nemelanomskih kožnih rakov) približno 8,5 na 1000 bolnikov-let. Ugotovljeni delež nemelanomskih kožnih rakov je približno 9,6 na 1000 bolnikov-let, ugotovljeni delež limfomov pa približno 1,3 na 1000 bolnikov-let.

V obdobju pomarketinške uporabe od januarja 2003 do decembra 2010, pretežno pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, je bil spontano zabeleženi delež malignomov približno 2,7 na 1000 bolnikov-let zdravljenja. Spontano ugotovljeni delež nemelanomskih rakov je približno 0,2 na 1000 bolnikov-let zdravljenja in limfomov približno 0,3 na 1000 bolnikov-let zdravljenja(glejte poglavje 4.4).

V redkih primerih med obdobjem trženja so pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom, poročali o hepatospleničnem limfomu celic T (glejte poglavje 4.4).

Avtoprotitelesa

V študijah revmatoidnega artritisa I−V so pri bolnikih ob več različnih časih testirali protitelesa v serumu. V teh preskušanjih so pozitivne titre protijedrnih protiteles po 24 tednih ugotovili pri 11,9 % prejemnikov zdravila Humira in 8,1 % prejemnikov placeba in kontrolne učinkovine, ki so imeli izhodiščno negativne titre teh protiteles. V vseh študijah revmatoidnega artritisa in psoriatičnega artritisa so se klinični znaki, ki so nakazovali novonastali lupusni sindrom, pojavili pri 2 od 3441 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira. Stanje bolnikovo se je po prekinitvi zdravljenja izboljšalo. Pri nobenem bolniku se niso pojavili lupusni nefritis ali simptomi s strani osrednjega živčevja.

Dogodki na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih z revmatoidnim artritisom in psoriatičnim artritisom s trajanjem kontrolnega obdobja od 4 do 104 tedne, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN (Upper Limits of Normal – zgornja normalna meja) pojavilo pri 3,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 4 do 17 let in bolnikih z artritisom, povezanim z entezitisom, ki so bili stari od 6 do 17 let, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 6,1 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,3 % bolnikov v kontrolni skupini. Večina zvišanj ALT se je pojavila pri sočasni uporabi metotreksata. Zvišanja ALT ≥ 3 x ULN se niso pojavila v preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so bili stari od 2 do < 4 leta.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom s kontrolnim obdobjem od 4 do 52 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 0,9 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira in pri 0,9 % bolnikov v kontrolni skupini.

V preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s pediatrično Crohnovo boleznijo, kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost dveh telesni masi prilagojenih vzdrževalnih režimov odmerjanja, ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju do 52 tednov zdravljenja, so se pojavila zvišanja ALT ≥ 3 x ULN pri 2,6 % (5/192) bolnikov, od katerih so štirje sočasno prejemali imunosupresive ob začetku preskušanja.

V kontroliranih preskušanjih faze 3 z zdravilom Humira pri bolnikih s psoriazo v plakih in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 24 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 1,8 % bolnikov v kontrolni skupini.

Do nobenih zvišanj ALT ≥ 3 x ULN ni prišlo v preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih s psoriazo v plakih.

V kontroliranih preskušanjih z zdravilom Humira (v začetnem odmerku 160 mg, ki mu sledi odmerek 80 mg v 2. tednu in potem 40 mg vsak teden z začetkom v 4. tednu) pri bolnikih s hidradenitis suppurativa in s trajanjem kontrolnega obdobja od 12 do 16 tednov, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, in pri 0,6 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranih preskušanjih z zdravilom Humira (začetni odmerek 80 mg v 0. tednu, ki mu sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu) pri odraslih bolnikih z uveitisom, ki so trajala do 80 tednov, z mediano izpostavljenostjo 166,5 dni pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Humira in 105,0 dni pri bolnikih v kontrolni skupini, se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 2,4 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Humira in pri 2,4 % bolnikov v kontrolni skupini.

V kontroliranem preskušanju faze 3 z zdravilom Humira pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (N = 93), kjer so ocenjevali učinkovitost in varnost vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (N = 31) in vzdrževalnega odmerka 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (N = 32), ki sta sledila telesni masi prilagojenemu začetnemu zdravljenju z odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 63) ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu (N = 30), se je zvišanje ALT ≥ 3 x ULN pojavilo pri 1,1 % (1/93) bolnikov.

Bolniki z zvišanim ALT, ne glede na indikacijo v kliničnih preskušanjih, so bili asimptomatski in v večini primerov so bila zvišanja prehodna ter so izzvenela med nadaljnim zdravljenjem. Poleg tega so iz obdobja trženja zdravila poročali tako o jetrni odpovedi kot tudi o hudih boleznih jeter, vključno z avtoimunskim hepatitisom, pri bolnikih, ki so prejemali adalimumab.

Sočasna uporaba azatioprina/6-merkaptopurina

V študijah Crohnove bolezni pri odraslih so pri sočasni uporabi zdravila Humira in azatioprina/6-merkaptopurina opazili večjo incidenco malignih in resnih z okužbo povezanih neželenih dogodkov kot pri zdravljenju samo z zdravilom Humira.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah niso opazili toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Največji ocenjeni odmerek je obsegal večkratno intravensko aplikacijo 10 mg/kg, kar je približno 15-kraten priporočen odmerek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF-α), oznaka ATC: L04AB04.

Mehanizem delovanja

Adalimumab se specifično veže na TNF in nevtralizira njegovo biološko delovanje, ker zavre njegovo interakcijo z receptorji p55 in p75 za TNF na površini celic.

Adalimumab modulira tudi biološke odzive, ki jih sproži ali uravnava TNF, vključno s spremembami koncentracije adhezijskih molekul, odgovornih za migracijo levkocitov (ELAM-1, VCAM-1 in ICAM-1 z IK_{50} 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z zdravilom Humira so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom opažali hitro znižanje reaktantov akutne faze vnetja (C-reaktivnega proteina (CRP) in hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR)) in serumskih citokinov (IL-6) v primerjavi z izhodiščem. Po uporabi zdravilaHumira se je zmanjšala tudi serumska raven matriksnih metaloproteinaz (MMP-1 in MMP-3), ki povzročajo remodeliranje

tkiva, odgovorno za uničenje hrustanca. Z zdravilom Humira zdravljenim bolnikom so se ponavadi izboljšali hematološki znaki kroničnega vnetja.

Pri bolnikih s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovo boleznijo, ulceroznem kolitisom in hidradenitis suppurativa so opazili tudi naglo znižanje koncentracij CRP po zdravljenju z zdravilom Humira. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so opazili tudi zmanjšanje števila celic, ki izražajo vnetne označevalce v kolonu, vključno z bistvenim zmanjšanjem ekspresije TNFα. Endoskopske študije črevesne sluznice so pokazale znake celjenja sluznice pri bolnikih, zdravljenih z adalimumabom.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis

V vseh kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so zdravilo Humira ocenili pri več kot 3000 bolnikih. Učinkovitost in varnost zdravila Humira so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih in dobro kontroliranih študijah. Nekatere bolnike so zdravili do 120 mesecev. Bolečina na mestu injiciranja zdravila Humira 40 mg/0,4 ml je bila ocenjena v dveh randomiziranih enojno slepih navzkrižnih študijah z aktivnim nadzorom, v dveh obdobjih.

V študiji revmatoidnega artritisa I je bilo ocenjeno 271 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno, pri katerih metotreksat v odmerkih od 12,5 do 25 mg (10 mg, če so bili intolerantni za metotreksat) vsak teden ni bil dovolj učinkovit in pri katerih je odmerek metotreksata od 10 do 25 mg ostal stalen vsak teden. Bolniki so 24 tednov vsak drugi teden dobivali odmerke 20, 40 ali 80 mg zdravila Humira ali placebo.

V študiji revmatoidnega artritisa II je bilo ocenjeno 544 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, pri katerih zdravljenje z vsaj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom ni bilo uspešno. Bolniki so 26 tednov dobivali odmerka 20 ali 40 mg zdravila Humira v subkutani injekciji vsak drugi teden s placebom vsak vmesni teden ali vsak teden; placebo so dobivali vsak teden enako dolgo. Uporaba drugih imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil ni bila dovoljena.

V študiji revmatoidnega artritisa III je bilo ocenjeno 619 bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let, ki se niso učinkovito odzvali na odmerke metotreksata od 12,5 do 25 mg ali niso prenašali 10 mg metotreksata vsak teden. V tej študiji so bile tri skupine. Prva je 52 tednov vsak teden dobivala injekcije placeba, druga je 52 tednov vsak teden dobivala 20 mg zdravila Humira, tretja pa je vsak drugi teden dobivala 40 mg zdravila Humira in injekcije placeba vsak vmesni teden. Po zaključenih prvih 52 tednih so 457 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so dobivali 40 mg zdravila Humira/MTX vsak drugi teden v obdobju do 10 let.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bila v prvi vrsti ocenjena varnost pri 636 bolnikih z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Bolniki so bili lahko bodisi naivni za imunomodulirajoča antirevmatična zdravila bodisi so ohranili svojo prejšnjo revmatološko terapijo pod pogojem, da je bila ta terapija stabilna vsaj 28 dni. Terapije so vključevale metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin in/ali soli zlata. Bolnike so randomizirali na 40 mg zdravila Humira ali placebo vsak drugi teden za 24 tednov.

Študija revmatoidnega artritisa V je ocenila 799 odraslih bolnikov, ki še niso dobivali metotreksata in so imeli zmerno do hudo aktiven zgoden revmatoidni artritis (povprečno trajanje bolezni manj kot 9 mesecev). Ta študija je ocenila učinkovitost treh shem (kombinirano zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden/metotreksat, monoterapija z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden in monoterapija z metotreksatom) za zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja sklepne okvare pri revmatoidnem artritisu v obdobju 104 tednov. Po zaključenih prvih 104 tednih, so 497 bolnikov vključili v odprto nadaljevalno fazo, med katero so še do 10 let dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden.

Študiji revmatoidnega artritisa VI in VII sta vsaka ocenili po 60 bolnikov z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom, starih ≥ 18 let. Vključeni bolniki so bili bodisi trenutni uporabniki zdravila Humira 40 mg/0,8 ml in so ocenili njihovo povprečno bolečino na mestu injiciranja kot vsaj 3 cm (na vizualni analogni lestvici od 0 do 10 cm VAS - Visual Analog Scale) ali pa še niso prejemali terapije z biološkimi zdravili in so začeli z zdravljenjem z zdravilom Humira 40 mg/0,8 ml. Bolniki so bili randomizirani tako, da so prejeli enkraten odmerek zdravila Humira 40 mg/0,8 ml ali Humira 40 mg/0,4 ml, ki mu je pri naslednjem odmerku sledila ena injekcija nasprotnega zdravljenja.

Primarna končna točka v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III ter sekundarna končna točka v študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odstotek bolnikov, ki so po 24 oz. 26 tednih dosegli odziv 20 po ACR. Primarna končna točka študije revmatoidnega artritisa V je bil odstotek bolnikov, ki so do 52. tedna dosegli odziv ACR 50. V študijah III in V je bila dodatna primarna končna točka po 52 tednih upočasnitev napredovanja bolezni (ugotovljena z izvidi rentgenskega slikanja). Študija revmatoidnega artritisa III je imela kot primarno končno točko tudi spremembe v kakovosti življenja. Primarna končna točka študij revmatoidnega artritisa VI in VII je bila bolečina na mestu injiciranja takoj po injiciranju, merjena z vizualno analogno lestvico od 0 do 10 cm.

Odziv po ACR

Odstotek bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, ki so dosegli odziv 20, 50 in 70 po ACR, se je v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III skladal. Rezultati odmerka 40 mg vsak drugi teden so strnjeni v preglednici 5.

Preglednica 5: Odziv po ACR v študijah, kontroliranih s placebom (odstotek bolnikov)

Odziv	Študija revmatoidnega artritisa I[a]**		Študija revmatoidnega artritisa II[a]**		Študija revmatoidnega artritisa III[a]**	
	placebo/ MTX[c] n = 60	Zdravilo Humira[b]/ MTX[c] n = 63	placebo n = 110	Zdravilo Humira[b] n = 113	placebo/ MTX[c] n = 200	Zdravilo Humira[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 mesecev	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mesecev	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mesecev	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mesecev	NP	NP	NP	NP	4,5 %	23,2 %

[a] Študija revmatoidnega artritisa I po 24 tednih, študija revmatoidnega artritisa II po 26 tednih in študija revmatoidnega artritisa III po 24 in 52 tednih
[b] zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden
[c] MTX = metotreksat
**p < 0,01, zdravilo Humira v primerjavi s placebom;

V študijah revmatoidnega artritisa I–IV so se v primerjavi s placebom po 24 oz. 26 tednih izboljšali vsi posamezni elementi meril odziva po ACR (število bolečih in oteklih sklepov, zdravnikova in bolnikova ocena aktivnosti bolezni in bolečin, vrednost indeksa invalidnosti (HAQ) in vrednost CRP (mg/dl)). V študiji revmatoidnega artritisa III so se ta izboljšanja ohranila 52 tednov.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se je večina bolnikov, ki so se odzvali na ACR, odzivala še naprej v času sledenja do 10 let. Od 207 bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, jih je 114 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 5 let. Med temi je 86 bolnikov (75,4 %) imelo odziv 20 po ACR; 72 bolnikov

(63,2 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 41 bolnikov (36 %) je imelo odziv 70 po ACR. Od 207 bolnikov jih je 81 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 64 bolnikov (79,0 %) imelo odziv 20 po ACR; 56 bolnikov (69,1 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 43 bolnikov (53,1 %) je imelo odziv 70 po ACR.

V študiji revmatoidnega artritisa IV je bil odziv 20 po ACR pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira in standardno oskrbo, statistično značilno boljši kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom in standardno oskrbo ($p < 0,001$).

V študijah revmatoidnega artritisa I - IV so z zdravilom Humira zdravljeni bolniki v primerjavi s prejemniki placeba dosegli statistično značilen odziv 20 in 50 po ACR že en do dva tedna po začetku zdravljenja.

V študiji revmatoidnega artritisa V pri bolnikih z zgodnjim revmatoidnim artritisom, ki še niso dobivali metotreksata, je kombinirana terapija z zdravilom Humira in metotreksatom po 52 tednih prinesla hitrejše in značilno večje odzive ACR kakor monoterapija z metotreksatom ali monoterapija z zdravilom Humira, odzivi pa so se ohranili do 104. tedna (glejte preglednico 6).

Preglednica 6: Odzivi ACR v študiji revmatoidnega artritisa V (odstotek bolnikov)

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

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksat z Mann-Whitneyevim testom U.
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksat z Mann-Whitneyevim testom U.
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in monoterapije z metotreksat z Mann-Whitneyevim testom U.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V so se stopnje odzivov po ACR ohranile tudi do 10 let. Od 542 bolnikov, ki so bili randomizirani na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden, jih je 170 nadaljevalo zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak drugi teden še 10 let. Med temi je 154 bolnikov (90,6 %) imelo odziv 20 po ACR; 127 bolnikov (74,7 %) je imelo odziv 50 po ACR; in 102 bolnika (60,0 %) sta imela odziv 70 po ACR.

Po 52. tednih je klinično remisijo (DAS28 (CRP)< 2,6) doseglo 42,9 % bolnikov, ki so dobivali kombinirano terapijo z zdravilom Humira/metotreksatom, 20,6 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat v monoterapiji, in 23,4 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo Humira v monoterapiji. Za doseganje nizkega stanja bolezni pri bolnikih z nedavno diagnosticiranim zmernim do hudim revmatoidnim artritisom je bila kombinirana terapija z zdravilom Humira in metotreksatom klinično in statistično boljša od monoterapije z metotreksatom ($p < 0,001$) in monoterapije z zdravilom Humira ($p < 0,001$). V obeh krakih z monoterapijo je bil odziv podoben ($p = 0,447$). Od 342 oseb, ki so bile od začetka

randomizirane na monoterapijo z zdravilom Humira ali kombinirano zdravljenje z zdravilom Humira/metotreksat in so bile vključene v odprto podaljšanje študije, je 171 bolnikov zaključilo 10-letno zdravljenje z zdravilom Humira. Med temi je bilo 109 oseb (63,7 %) po 10 letih v stanju remisije.

Radiografski odziv

Bolniki, ki so v študiji revmatoidnega artritisa III dobivali zdravilo Humira, so imeli revmatoidni artritis v povprečju približno 11 let. V študiji so strukturno prizadetost sklepov ocenjevali radiografsko. Okvaro so izrazili kot spremembo modificirane celotne Sharpove ocene ("Total Sharp Score (TSS)") in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Humira in metotreksat, je bilo po 6 in 12 mesecih (glejte preglednico 7) statistično značilno manj radiografskih znakov napredovanja kot pri bolnikih, ki so dobivali samo metotreksat.

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa III se upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov ohrani vseskozi 8 in 10 let v tej podskupini bolnikov. 81 od 207 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden, so radiografsko ocenili po 8 letih. Med temi bolniki jih 48 ni kazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje celotne Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije. Po 10 letih so radiografsko ocenili 79 od 207 bolnikov, ki so bili od začetka zdravljeni s 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden. Med njimi 40 bolnikov ni pokazalo napredovanja strukturne prizadetosti izražene s spremembo srednje Sharpove ocene 0,5 ali manj od začetka študije.

Preglednica 7: Povprečne radioografske spremembe v 12 mesecih študije revmatoidnega artritisa III

	placebo/MTX[a]	Zdravilo Humira/MTX 40 mg vsak drugi teden	placebo/MTX-zdravilo Humira/MTX (95 % interval zaupanja[b])	vrednost p
Celotna Sharpova ocena	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001[c]
Ocena erozij	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Ocena ZSŠ[d]	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a]metotreksat
[b]95 % intervali zaupanja za razlike v spremembi ocen med metotreksatom in zdravilom Humira
[c]na podlagi analize rangov
[d]zožitev sklepne špranje

V študiji revmatoidnega artritisa V so strukturno okvaro sklepov ocenili radiografsko in jo izrazili kot razliko v modificirani celotni Sharpovi oceni (glejte preglednico 8).

Preglednica 8: Povprečne radiografske spremembe po 52 tednih študije revmatoidnega artritisa V

Odziv	MTX n = 257 (95 % interval zaupanja)	Zdravilo Humira n = 274 (95 % interval zaupanja)	Zdravilo Humira/MTX n = 268 (95 % interval zaupanja)	vrednost p[a]	vrednost P[b]	Vrednost P[c]
Celotna Sharpova ocena	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Ocena erozij	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Seštevek JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z metotreksatom in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksat z Mann-Whitneyevim testom U
[b] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in kombinirane terapije z zdravilom Humira/metotreksat z Mann-Whitneyevim testom U
[c] Vrednost p se nanaša na parno primerjavo monoterapije z zdravilom Humira in monoterapije z metotreksat z Mann-Whitneyevim testom U.

Po 52 oz. 104 tednih zdravljenja je bil v skupini s kombinirano terapijo z zdravilom Humira in metotreksatom odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (sprememba prilagojene Sharpove ocene od izhodišča ≤ 0,5) značilno večji (63,8 % oz. 61,2 %) kot v skupinah, ki sta prejemali monoterapijo z metotreksatom (37,4 % in 33,5 %, p < 0,001) ali monoterapijo z zdravilom Humira (50,7 %, p < 0,002, oz. 44,5 %, p < 0,001).

V odprtem podaljšanju študije revmatoidnega artritisa V je bila povprečna sprememba celotne Sharpove ocene v 10. letu pri bolnikih, ki so jih na začetku randomizirali na monoterapijo z metotreksatom, monoterapijo z zdravilom Humira in kombinacijo zdravila Humira/metotreksat, glede na izhodišče 10,8, 9,2 oz. 3,9. Ustrezni deleži bolnikov, ki niso imeli radiografskih znakov napredovanja, so bili 31.3 %, 23,7 % oz. 36,7 %.

Kakovost življenja in telesna funkcija

Z zdravjem povezano kakovost življenja in telesno funkcijo so v štirih originalnih ustreznih in dobro kontroliranih študijah ocenjevali z indeksom invalidnosti z vprašalnikom HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), ki je bila v študiji revmatoidnega artritisa III vnaprej določena primarna končna točka po 52 tednih. V vseh štirih študijah se je indeks invalidnosti po vprašalniku HAQ od izhodišča do 6. meseca z vsemi odmerki/shemami zdravila Humira izboljšal statistično značilno bolj kot s placebom; v študiji revmatoidnega artritisa III so isto ugotovili po 52 tednih. Te izsledke podpirajo rezultati SF 36 (*Short Form Health Survey*) za vse odmerke/sheme zdravila Humira v vseh štirih študijah, s statistično značilnim seštevkom PCS (*Physical Component Summary*) in statistično značilnima seštevkoma za področje bolečin in vitalnosti za odmerek 40 mg vsak drugi teden. V vseh treh študijah (študije revmatoidnega artritisa I, III in IV), v katerih so ocenjevali utrujenost s funkcijsko oceno terapije kronične bolezni (*functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)), so ugotovili statistično značilno zmanjšanje utrujenosti.

V študiji revmatoidnega artritisa III se je pri večini bolnikov, ki so dosegli izboljšanje telesne funkcije in so nadaljevali zdravljenje, to izboljšanje ohranilo vseskozi do 520. tedna (120. meseca) odprte faze zdravljenja. Do 156. tedna (36. meseca) se je ocenjevalo izboljšanje kvalitete življenja, ki se je v tem času tudi ohranilo.

V študiji revmatoidnega artritisa V sta se indeks invalidnosti HAQ in telesna komponenta SF 36 ob kombinirani terapiji z zdravilom Humira in metotreksatom po 52 tednih izboljšala bolj (p < 0,001) kot ob monoterapiji z metotreksatom ali ob monoterapiji z zdravilom Humira; to se je ohranilo do 104. tedna. Med 250 osebami, ki so zaključile podaljšano odprto študijo, se je izboljšanje telesne funkcije ohranilo skozi 10 let zdravljenja.

Bolečine na mestu injiciranja

Pri združenih navzkrižnih študijah revmatoidnega artritisa VI in VII, so opazili statistično pomembne razlike pri bolečini na mestu injiciranja takoj po injiciranju med zdravilom Humira 40 mg/0,8 ml in zdravilom Humira 40 mg/0,4 ml (povprečna vrednost na vizualni analogni lestvici 3,7 cm, v primerjavi z 1,2 cm, na lestvici od 0 do10 cm, p <0,001). To je predstavljalo 84 % srednjega zmanjšanja bolečine na mestu injiciranja.

Psoriaza

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so v randomiziranih, dvojno slepih študijah raziskali pri odraslih bolnikih s kronično psoriazo v plakih (zajete ≥ 10% telesne površine ter indeksom obsežnosti

in izrazitosti psoriaze (PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 ali ≥ 10), ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. 73 % bolnikov, vključenih v študiji pri psoriazi I in II, je predhodno dobivalo sistemsko zdravljenje ali fototerapijo. Varnost in učinkovitost zdravila Humira so raziskali tudi v randomizirani dvojno slepi študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih s sočasno psoriazo na dlaneh in/ali stopalih, ki so bili kandidati za sistemsko zdravljenje (Študija pri psoriazi III).

Študija pri psoriazi I (REVEAL) je ocenila 1212 bolnikov v treh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki dobivali placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 80 mg in potem 40 mg vsak drugi teden, začenši en teden po začetnem odmerku. Po 16 tednih zdravljenja so bolniki, ki so dosegli odziv PASI vsaj 75 (izboljšanje ocene PASI za vsaj 75 % glede na izhodišče), vstopili v obdobje B, med katerim so v odprti študiji dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden. Bolnike, ki so imeli 33. teden ohranjen odziv PASI ≥ 75 in so bili v obdobju A randomizirani na aktivno terapijo, so med obdobjem C ponovno randomizirali tako, da so dodatnih 19 tednov dobivali 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden ali placebo. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 18,9, izhodiščna zdravnikova globalna ocena (PGA – *Physician's Global Assessment*) pa je segala od "zmerne" (53 % vključenih preiskovancev) do "hude" (41 %) in "zelo hude" (6 %).

Študija pri psoriazi II (CHAMPION) je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira z metotreksatom in placebom pri 271 bolnikih. Bolniki so dobivali placebo, začetni odmerek 7,5 mg metotreksata z nadaljnjim povečevanjem odmerka do 12. tedna; do največjega odmerka 25 mg, ali začetni odmerek 80 mg zdravila Humira in potem 40 mg vsak drugi teden (začenši en teden po začetnem odmerku) 16 tednov. Podatkov za primerjavo zdravila Humira in metotreksata med več kot 16-tedenskim zdravljenjem ni. Bolnikom, ki so dobivali metotreksat in so 8. in/ali 12. teden dosegli odziv PASI ≥ 50, odmerka niso več povečevali. V vseh terapevtskih skupinah je bila povprečna izhodiščna ocena PASI 19,7, izhodiščna PGA pa je segala od "blage" (< 1 %), "zmerne" (48 %) in "hude" (46 %) do "zelo hude" (6 %).

Bolniki, ki so sodelovali v študijah psoriaze 2. in 3. faze, so bili lahko vključeni v odprto podaljšano preskušanje, v katerem so zdravilo Humira prejemali vsaj še dodatnih 108 tednov.

V študijah pri psoriazi I in II je bil primarna končna točka delež bolnikov, ki so od izhodišča do 16. tedna dosegli PASI 75 (glejte preglednici 9 in 10).

Preglednica 9: Študija pri psoriazi I (REVEAL) Rezultati učinkovitosti po 16 tednih		
	placebo n = 398 n (%)	**Zdravilo Humira 40 mg vsak 2. teden n = 814 n (%)**
PASI ≥ 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: čisto/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Odstotek bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75, je bil izračunan kot delež, korigiran za center. [b] $p < 0,001$, zdravilo Humira v primerjavi s placebom		

Preglednica 10: Študija pri psoriazi II (CHAMPION) Rezultati učinkovitosti po 16 tednih			
	placebo n = 53 n (%)	**metotreksat n = 110 n (%)**	**Zdravilo Humira 40 mg vsak 2. teden 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: čisto/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] $p < 0,001$ zdravilo Humira v primerjavi s placebom [b] $p < 0,001$ zdravilo Humira v primerjavi z metotreksatom [c] $p < 0,01$ zdravilo Humira v primerjavi s placebom [d] $p < 0,05$ zdravilo Humira v primerjavi z metotreksatom			

V študiji pri psoriazi I so 33. teden "izgubo ustreznega odziva" zabeležili pri 28 % bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in so bili ob ponovni randomizaciji razvrščeni na placebo, in pri 5 % bolnikov, ki so še naprej dobivali zdravilo Humira ($p < 0,001$). "Izguba ustreznega odziva" je bila opredeljena kot takšna ocena PASI po 33. tednu in v 52. tednu ali pred njim, da je bil odziv PASI < 50 glede na izhodišče, s porastom PASI vsaj 6 točk v primerjavi s 33. tednom. Med bolniki, ki so izgubili ustrezen odziv ob ponovni randomizaciji na placebo med podaljšanim odprtim preskušanjem, je po 12 tednih ponovne terapije PASI 75 znova doseglo 38 % (25/66), po 24 tednih pa 55 % (36/66) bolnikov.

Skupno je 233 bolnikov, ki so imeli 16. in 33. teden odziv PASI 75, v študiji psoriaze I prejemalo stalno zdravljenje z zdravilom Humira 52 tednov ter so zdravljenje z zdravilom Humira nadaljevali v odprtem podaljšanem preskušanju. Po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) sta bila pri teh bolnikih delež odziva PASI 75 74,7 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 59,0 %. Opravljena je bila analiza, v kateri so vse bolnike, ki so izpadli iz študije zaradi neželenih učinkov ali nezadostne učinkovitosti, ali jim je bil povečan odmerek, obravnavali kot neodzivne; pri teh bolnikih sta bila po dodatnih 108 tednih nezaslepljenega zdravljenja (skupaj 160 tednov) delež odziva PASI 75 69,6 % in delež odziva PGA "čisto" ali "minimalno" 55,7 %.

V odprti podaljšani študiji je v oceni prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja sodelovalo skupno 347 stabilnih odzivnih bolnikov. Med obdobjem prenehanja uporabe so se simptomi psoriaze sčasoma znova pojavili; mediani čas do ponovitve simptomov psoriaze (relapsa) (poslabšanje na PGA "zmerno" ali slabše) je bil približno 5 mesecev. Nobenemu od teh bolnikov se med obdobjem prenehanja uporabe ni pojavil povratni odziv. Od bolnikov, deležnih ponovnega zdravljenja, jih je skupno 76,5 % (218/285) po 16 tednih ponovnega zdravljenja imelo odziv PGA "čisto" ali "minimalno", ne glede na to, ali je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa (69,1 % [123/178] bolnikov, pri katerih je med prenehanjem uporabe prišlo do relapsa, in 88,8 % [95/107] tistih, pri katerih ni prišlo do relapsa). Varnostne značilnosti so bile po ponovnem zdravljenju podobne kot pred

prenehanjem uporabe.

Značilno izboljšanje od izhodišča do 16. tedna se je v primerjavi s placebom (študiji I in II) in metotreksatom (študija II) izkazalo v dermatološkem indeksu kakovosti življenja (DLQI – *Dermatology Life Quality Index*). V študiji I so v primerjavi s placebom ugotovili tudi značilno izboljšanje telesne in duševne komponente ocene SF-36.

V odprti podaljšani študiji je odziv PASI 75 doseglo 93 od 349 (26,6 %) bolnikov, ki so jim zaradi odziva PASI pod 50 % odmerek povečali s 40 mg vsak drugi teden na 40 mg vsak teden ter so jih ocenili 12 tednov po povečanju odmerka.

Študija pri psoriazi III (REACH) je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira v primerjavi s placebom pri 72 bolnikih z zmerno do hudo kronično psoriazo v plakih in psoriazo na dlaneh in/ali stopalih. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg zdravila Humira, ki mu je sledil 40 mg odmerek ali placebo vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) naslednjih 16 tednov. V 16. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejemali zdravilo Humira, doseglo PGA ‘’čisto’’ ali ‘’skoraj čisto’’ za dlani in/ali stopala, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (30,6 % proti 4,3 %, v tem zaporedju [P = 0,014]).

Študija pri psoriazi IV je primerjala učinkovitost in varnost zdravila Humira v primerjavi s placebom pri 217 odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo nohtov. Bolniki so prejeli začetni odmerek 80 mg zdravila Humira, ki mu je sledil 40 mg odmerek vsak drugi teden (z začetkom en teden po začetnem odmerku) ali placebo naslednjih 26 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z zdravilom Humira dodatnih 26 tednov. Ocena psoriaze nohtov je vključevala prilagojeni indeks izrazitosti psoriaze nohtov (mNAPSI – Modified Nail Psoriasis Severity Index), zdravnikovo globalno oceno psoriaze nohtov (PGA-F – Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis) in indeks izrazitosti psoriaze nohtov (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index) (glejte preglednico 11). Zdravilo Humira je pokazalo terapevtsko korist pri bolnikih s psoriazo nohtov z različnim obsegom prizadetosti kože (telesna površina ≥ 10 % (60 % bolnikov) in telesna površina < 10 % in ≥ 5 % (40 % bolnikov)).

Preglednica 11: Študija pri psoriazi IV
Rezultati učinkovitosti po 16, 26 in 52 tednih

Končna točka	16. teden Kontrolirana s placebom		26. teden Kontrolirana s placebom		52. teden Odprta
	Placebo N = 108	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 109	Placebo N = 108	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 109	Zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F čisto/minimalno in ≥ izboljšanje za dve stopnji (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Odstotek spremembe v celotnem indeksu NAPSI (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001, zdravilo Humira v primerjavi s placebom					

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, je prišlo do statistično značilnega izboljšanja dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI) po 26 tednih v primerjavi z placebom.

Hidradenitis suppurativa

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so raziskali v randomiziranih, dvojno slepih študijah, kontroliranih s placebom in v odprti podaljšani študiji pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa (HS), ki imajo intoleranco, kontraindikacijo ali se ne odzovejo zadovoljivo pri vsaj 3-mesečnem preskušanju sistemske antibiotične terapije. Bolniki v študijah HS-I in HS-II imajo po Hurleyevi razvrstitvi bolezen v stadiju II ali III z vsaj tremi abscesi ali inflamatornimi noduli.

V študiji HS-I (PIONEER I) je bilo ocenjenih 307 v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejemali placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. Sočasno jemanje antibiotikov med trajanjem študije ni bilo dovoljeno. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejemali zdravilo Humira v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (zdravilo Humira 40 mg vsak teden, zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak teden.

V študiji HS-II (PIONEER II) je bilo ocenjenih 326 bolnikov v dveh obdobjih zdravljenja. V obdobju A so bolniki prejeli placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 160 mg v 0. tednu, nato 80 mg v 2. tednu in 40 mg vsak teden od vključno 4. tedna do 11. tedna. 19,3 % bolnikov je nadaljevalo izhodiščno zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Po 12. tednih terapije so bolnike, ki so prejemali zdravilo Humira v obdobju A, ponovno randomizirali v obdobju B v eno izmed treh skupin zdravljenja (zdravilo Humira 40 mg vsak teden, zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ali placebo od 12. do 35. tedna). Bolniki, ki so jih randomizirali na placebo v obdobju A, so v obdobju B prejemali placebo.

Bolniki, vključeni v študiji HS-I in HS-II, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo, pri kateri so prejemali zdravilo Humira 40 mg vsak teden. Povprečna izpostavljenost v celotni populaciji z adalimumabom je bila 762 dni. Tekom vseh treh študij so bolniki dnevno uporabljali topikalno antiseptično čistilno tekočino.

Klinični odziv

Zmanjšanje inflamatornih lezij in preprečevanje poslabšanja abscesov in fistul z izcedkom so ocenili z rezultatom kliničnega odziva pri hidradenitis suppurativa (HiSCR - Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; najmanj 50 % zmanjšanje skupnega števila abscesov in inflamatornih nodulov brez povečanja števila abscesov in fistul z izcedkom glede na izhodiščno število). Zmanjšanje bolečine, povezane s HS, so ocenili s pomočjo numerične ocenjevalne lestvice pri bolnikih, ki so imeli pri vključitvi v študijo izhodiščni rezultat 3 ali več na 11-stopenjski numerični ocenjevalni lestvici.

V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov, ki so prejemali zdravilo Humira, doseglo klinični odziv (HiSCR) v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo. V 12. tednu je statistično pomembno večji delež bolnikov v študiji HS-II občutil klinično pomembno zmanjšanje bolečine na koži, povezane s HS (glejte preglednico 12). Bolniki, zdravljeni z zdravilom Humira, so imeli signifikantno zmanjšanje tveganja novega izbruha bolezni v začetnih 12. tednih zdravljenja.

Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti v 12. tednu, HS študiji I in II

	Študija HS I		Študija HS II	
	placebo	**Humira 40 mg vsak teden**	**placebo**	**Humira 40 mg vsak teden**
klinični odziv pri hidradenitis suppurativa (HiSCR)[a]	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N=163 45 (27,6 %)	N=163 96 (58,9 %) ***
≥30% zmanjšanje bolečine na koži[b]	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N=111 23 (20,7 %)	N=105 48 (45,7 %) ***

* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, zdravilo Humira v primerjavi s placebom

[a] Med vsemi randomiziranimi bolniki.

[b] Med bolniki z izhodiščnim rezultatom 3 ali več pri ocenjevanju bolečine, povezane s hidradenitis suppurativa, po numerični ocenjevalni lestvici od 0 do 10; 0 = brez bolečin na koži, 10 = najhujša možna bolečina na koži.

Zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg vsak teden signifikantno zmanjša tveganje za poslabšanje abscesov in fistul z izcedkom. Približno dvakratni delež bolnikov v skupini, ki je prejemala placebo, je v primerjevi s tistimi, ki so bili v skupini z zdravilom Humira, v prvih 12. tednih študije HS-I in HS-II, doživelo poslabšanje abscesov (23,0 % v primerjavi z 11,4 %, v tem zaporedju) in fistul z izcedkom (30,0 % v primerjavi s 13,9 %, v tem zaporedju).

Večje izboljšanje v 12. tednu so pokazali glede na izhodiščno vrednost v primerjavi s placebom glede z zdravjem povezane kakovosti življenja, specifične za kožo, merjene z dermatološkim indeksom kakovosti življenja ("Dermatology life quality index" (DLQI), v študijah HS-I in HS-II), glede bolnikovega splošnega zadovoljstva z zdravljenjem z zdravilom, merjenem z vprašalnikom o zadovoljstvu z zdravljenjem z zdravilom ("Treatment Satisfaction Questionnaire - medication" (TSQM), v študijah HS-I in HS-II), in glede telesnega zdravja, merjenega s seštevkom telesnih komponent v vprašalniku SF-36 ("Short Form Health Survey" (SF 36) v študiji HS-I).

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na zdravilo Humira v odmerku 40 mg vsak teden v 12. tednu, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 36. tednu višja pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Humira vsak teden kot pri bolnikih, pri katerih so pogostnost odmerjanja zmanjšali na vsak drugi teden, ali pri katerih je bilo zdravljenje ukinjeno (glej preglednico 13).

Preglednica 13: Delež bolnikov[a], ki so dosegli klinični odziv (HiSCR)[b] v 24. in 36. tednu po spremembi zdravljenja na jemanje zdravila Humira vsak teden v 12. tednu

	Placebo (ukinitev zdravljenja) N = 73	**Humira 40 mg vsak drugi teden N = 70**	**Humira 40 mg vsak teden N = 70**
24. teden	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. teden	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

[a] Bolniki z vsaj delnim odzivom na odmerek 40 mg Humira po 12. tednih zdravljenja.

[b] Bolniki, ki izpolnjujejo merila, določena v protokolu za izgubo odziva ali brez izboljšanja, so bili izključeni iz študij in so še šteli pod bolnike brez odgovora ("nonresponders").

Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom na zdravilo Humira v odmerku 40 mg v 12. tednu, in ki so prejemali neprekinjeno tedensko terapijo Humira vsak teden, je bila stopnja kliničnega odziva (HiSCR) v 48. tednu 68,3 % in v 96. tednu 65,1 %. Dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Humira 40 mg na teden, ki je trajalo 96 tednov, ni dalo nobenih novih ugotovitev o varnosti.

Med bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravilom Humira ukinjeno v 12. tednu v študijah HS-I in HS-II, se je po ponovni uvedbi zdravila Humira 40 mg enkrat na teden raven kliničnega odziva (HiSCR) vrnila na podobno raven, kot so jo opazili pred ukinitvijo (56,0 %).

Crohnova bolezen

Varnost in učinkovitost zdravila Humira so ocenili pri več kot 1500 bolnikih z zmerno do zelo aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 in ≤ 450) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah. Dovoljeni so bili sočasni stabilni odmerki aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulacijskih zdravil; 80 % bolnikov je še naprej prejemalo vsaj eno od takšnih zdravil.

Indukcijo klinične remisije (opredeljene kot CDAI < 150) so ocenili v dveh študijah, študiji pri Crohnovi bolezni I (CLASSIC I) in študiji pri Crohnovi bolezni II (GAIN). V študiji pri Crohnovi bolezni I so 299 bolnikov, ki pred tem še niso dobivali antagonistov TNF, randomizirali v eno od štirih skupin: placebo 0. in 2. teden, 160 mg zdravila Humira 0. teden in 80 mg 2. teden, 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden oziroma 40 mg 0. teden in 20 mg 2. teden. V študiji pri Crohnovi bolezni II so 325 bolnikov, ki so se nehali odzivati na infliksimab ali ga niso prenesli, randomizirali bodisi na 160 mg zdravila Humira 0. teden in 80 mg 2. teden bodisi na placebo 0. in 2. teden. Študija ni vključila primarno neodzivnih bolnikov in ti tako niso bili dodatno ocenjeni.

Vzdrževanje klinične remisije je ocenjevala študija pri Crohnovi bolezni III (CHARM). V študiji pri Crohnovi bolezni III je 854 bolnikov po odprtem protokolu dobilo 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Na 4. teden so bolnike randomizirali na 40 mg vsak drugi teden, 40 mg vsak teden ali placebo; v celoti je študija trajala 56 tednov. Bolnike s kliničnim odzivom (znižanje CDAI ≥ 70) 4. teden so stratificirali in analizirali ločeno od bolnikov brez kliničnega odziva 4. teden. Po 8. tednu je bilo dovoljeno postopno zmanjševanje kortikosteroida.

Indukcijo remisije in deleže odziva v študiji pri Crohnovi bolezni I in študiji pri Crohnovi bolezni II prikazuje preglednica 14.

Preglednica 14: Indukcija klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	Študija pri Crohnovi bolezni I: Bolniki, ki še niso dobivali infliksimaba			**Študija pri Crohnovi bolezni II: Bolniki, ki so že dobivali infliksimab**	
	placebo n = 74	**Zdravilo Humira 80/40 mg n = 75**	**Zdravilo Humira 160/80 mg n = 76**	**placebo n = 166**	**Zdravilo Humira 160/80 mg n = 159**
4. teden					
Klinična remisija	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinični odziv (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**
Vse vrednosti p so za parne primerjave deležev med zdravilom Humira in placebom. * p < 0,001 ** p < 0,01					

Z indukcijskima shemama 160/80 mg in 80/40 mg so do 8. tedna ugotovili podobne deleže remisij; neželeni učinki so bili pogostejši v skupini s shemo 160/80 mg.

V študiji pri Crohnovi bolezni III je imelo 4. teden klinični odziv 58 % (499/854) bolnikov; ti so bili ocenjeni v primarni analizi. Od tistih, ki so imeli 4. teden klinični odziv, jih je 48 % predhodno dobilo antagoniste TNF. Vzdrževanje remisije in deleže odziva prikazuje preglednica 15. Rezultati glede klinične remisije so ostali razmeroma stalni, ne glede na prejšnje prejemanje antagonistov TNF.

Z boleznijo povezanih hospitalizacij in operacij je bilo do 56. tedna med uporabo adalimumaba statistično značilno manj kot med uporabo placeba.

Preglednica 15: Vzdrževanje klinične remisije in odziva (odstotek bolnikov)

	placebo	**40 mg zdravila Humira vsak drugi teden**	**40 mg zdravila Humira vsak teden**
26. teden	**N = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinična remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinični odziv (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni[a]	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. teden	**N = 170**	**n = 172**	**n = 157**
Klinična remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinični odziv (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolniki v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni[a]	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**
* p < 0,001 za parne primerjave deležev med zdravilom Humira in placebom ** p < 0,02 za parne primerjave deležev med zdravilom Humira in placebom [a] Od tistih, ki so izhodiščno dobivali kortikosteroide.			

Med bolniki, ki so bili 4. teden brez odziva, se je do 12. tedna odzvalo 43 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali zdravilo Humira, in 30 % tistih, ki so vzdrževalno dobivali placebo. To kaže, da lahko nadaljnje zdravljenje do 12. tedna koristi nekaterim bolnikom, ki se ne odzovejo do 4. tedna. Zdravljenje prek 12. tedna ni prineslo značilno več odzivov (glejte poglavje 4.2).

Med odprtim obdobjem zdravljenja z adalimumabom so vsaj 3 leta spremljali 117/276 bolnikov iz študije I Crohnove bolezni ter 272/777 bolnikov iz študij II in III Crohnove bolezni. Klinična remisija se je nadaljevala pri 88 od prvih in pri 189 od drugih bolnikov. Klinični odziv (CR-100) se je ohranil pri 102 od prvih in 233 od drugih bolnikov.

Kakovost življenja

Študiji pri Crohnovi bolezni I in II sta pokazali statistično značilno izboljšanje celotnega seštevka po vprašalniku IBDQ (vprašalnik, specifičen za vnetno bolezen črevesa) do 4. tedna pri bolnikih, randomiziranih na shemi z zdravilom Humira 80/40 mg in 160/80 mg, v primerjavi s placebom; razliko 26. in 56. teden je v skupinah, zdravljenih z adalimumabom, v primerjavi s placebom pokazala tudi študija pri Crohnovi bolezni III.

Ulcerozni kolitis

Varnost in učinkovitost večkratnih odmerkov zdravila Humira so ocenili pri odraslih z zmernim do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno 2 do 3) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah.

V študiji UC-I so 390 bolnikov, ki še niso prejemali antagonista TNF, randomizirali bodisi na placebo 0. in 2. teden, na zdravilo Humira 0. teden in 80 mg 2. teden, ali na 80 mg 0. teden in 40 mg 2. teden. Po 2. tednu so bolniki v obeh krakih z adalimumabom prejemali 40 mg vsak drugi teden. Klinično remisijo (opredeljeno kot ocena Mayo ≤ 2 in nobena podocena > 1) so ocenili 8. teden.

V študiji UC-II je 248 bolnikov dobilo 160 mg zdravila Humira 0. teden, 80 mg 2. teden in nato 40 mg vsak drugi teden, 246 bolnikov pa je dobivalo placebo. Klinične rezultate so ocenili glede indukcije remisije 8. teden in glede ohranitve remisije 52. teden.

Bolniki, ki so za indukcijo dobili 160/80 mg zdravila Humira, so 8. teden v primerjavi s placebom dosegli klinično remisijo v statistično značilno večjem odstotku tako v študiji UC-I (18 % v primerjavi

z 9 %, p = 0,031) kot v študiji UC-II (17 % v primerjavi z 9 %, p = 0,019). V študiji UC-II je bilo 21/41 bolnikov (51 %), ki so bili zdravljeni z zdravilom Humira in so dosegli remisijo 8. teden, v remisiji 52. teden.

Rezultate celotne populacije v študiji UC-II prikazuje preglednica 16.

Preglednica 16
Odziv, remisija in celjenje sluznice v študiji UC-II
(odstotek bolnikov)

	Placebo	**Humira 40 mg vsak drugi teden**
52. teden	**n = 246**	**n = 248**
Klinični odziv	18 %	30 %*
Klinična remisija	9 %	17 %*
Celjenje sluznice	15 %	25 %*
Remisija brez steroidov za ≥ 90 dni [a]	6 % (n = 140)	13 % * (n = 150)
8. in 52. teden		
Ohranjen odziv	12 %	24 %**
Ohranjena remisija	4 %	8 %*
Ohranjeno celjenje sluznice	11 %	19 %*

Klinična remisija pomeni oceno Mayo ≤ 2 in nobene podocene > 1;
Klinični odgovor pomeni znižanje ocene Mayo od začetka za ≥ 3 in ≥ 30 % ter znižanje podocene rektalne krvavitve [RBS] ≥ 1 ali absolutna RBS 0 ali 1;
*p < 0,05 za parno primerjavo deležev med zdravilom Humira in placebom
**p < 0,001 za parno primerjavo deležev med zdravilom Humira in placebom
[a] Od tistih, ki so izhodiščno prejemali kortikosteroide

Od bolnikov, ki so bili odzivni v 8. tednu, jih je bilo v 52. tednu 47 % odzivnih, 29 % v remisiji, 41 % je imelo celjenje sluznice in 20 % jih je bilo v remisiji brez steroidov za ≥ 90 dni.

Pri približno 40 % bolnikih v študiji UC-II predhodno zdravljenje z zaviralci TNF z infliksimabom ni bilo uspešno. Učinkovitost adalimumaba je bila pri teh bolnikih manjša kot pri bolnikih, ki še niso dobivali anti-TNF. Med bolniki, pri katerih predhodno zdravljenje z zaviralci TNF ni bilo uspešno, jih je 52. teden doseglo remisijo 3 % na placebu in 10 % na adalimumabu.
Bolniki iz študij UC-I in UC-II so imeli možnost nadaljevati v odprti, dolgoročni podaljšani študiji (UC-III). Po 3 letih zdravljenja z adalimumabom jih je 75 % (301/402) ostalo v klinični remisiji po delni oceni Mayo.

Stopnja hospitalizacije

V 52 tednih študij UC-I in UC-II so opazili nižjo stopnjo hospitalizacij iz vseh razlogov in hospitalizacij, povezanih z ulceroznim kolitisom, pri skupini, zdravljeni z adalimumabom, v primerjavi s placebo skupino. Število hospitalizacij iz vseh razlogov v skupini, zdravljeni z adalimumabom, je bilo 0,18 na bolnikov-let proti 0,26 na bolnikov-let v placebo skupini. Podatki za hospitalizacijo, povezano z ulceroznim kolitisom, so 0,12 na bolnikov-let proti 0,22 na bolnikov-let.

Kakovost življenja

V študiji UC-II je zdravljenje z adalimumabom pripeljalo do izboljšanja rezultatov Vprašalnika o vnetni bolezni črevesa (IBDQ – Inflammatory Bowel Disease Questionaire).

Uveitis

Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim intermediarnim, posteriornim uveitisom in panuveitisom v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah (UV I in UV II), ki nista vključevali bolnikov z izoliranim anteriornim uveitisom. Bolniki so prejeli placebo ali zdravilo Humira v začetnem odmerku 80 mg, ki mu je sledil odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom dajanja ene teden po začetnem odmerku. Sočasni, stalni odmerki enega nebiološkega imunosupresiva so bili dovoljeni.

Študija UV I je ovrednotila 217 bolnikov z aktivnim uveitisom kljub zdravljenju s kortikosteroidi (prednizolon peroralno v odmerku 10 do 60 mg/dan). Vsi bolniki so ob začetku študije prejeli 2-tedenski standardizirani odmerek prednizolona 60 mg/dan, čemur je sledil obvezen program postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 15. tedna.

Študija UV II je ovrednotila 226 bolnikov z inaktivnim uveitisom, ki je že na začetku zahteval kronično zdravljenje s kortikosteroidi (prednizolon peroralno 10 do 35 mg/dan) za nadzor njihove bolezni. Bolniki so bili kasneje deležni obveznega programa postopnega zmanjševanja, s popolno ukinitvijo kortikosteroidov do 19. tedna.

Primarni opazovani dogodek kot merilo učinkovitosti je bil v obeh študijah ´čas do neuspeha zdravljenja´. Neuspeh zdravljenja je bil definiran z večkomponentnim izidom, ki je temeljil na vnetnih horioretinalnih in/ali vnetnih retinalnih vaskularnih lezijah, oceni celic sprednje očesne komore, motnosti steklovine in najboljši korigirani ostrini vida (BCVA - best corrected visual acuity).

Bolniki, ki so zaključili študiji UV I in UV II, so bili primerni za vključitev v nenadzorovano, dolgoročno, podaljšano študijo, s prvotno načrtovanim trajanjem 78 tednov. Bolnikom je bilo dovoljeno prejemati zdravilo v preskušanju tudi po 78. tednu, dokler niso imeli dostopa do zdravila Humira.

Klinični odziv

Rezultati iz obeh študij kažejo statistično značilno zmanjšanje tveganja za neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira, v primerjavi z bolniki, ki so prejemali placebo (glejte preglednico 17). V obeh študijah je bil dokazan zgodnji in vzdrževan učinek zdravila Humira na odstotek neuspeha zdravljenja proti placebu (glejte sliko 1).

Preglednica 17
Čas do neuspeha zdravljenja v študijah UV I in UV II

Analiza Zdravljenje	N	Neuspeh N (%)	Srednji čas do neuspeha (meseci)	RT[a]	IZ 95 % za RT[a]	*P* Vrednost[b]
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednu v študiji UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Čas do neuspeha zdravljenja v ali po 2. tednu v študiji UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE[c]	0,57	0,39, 0,84	0,004

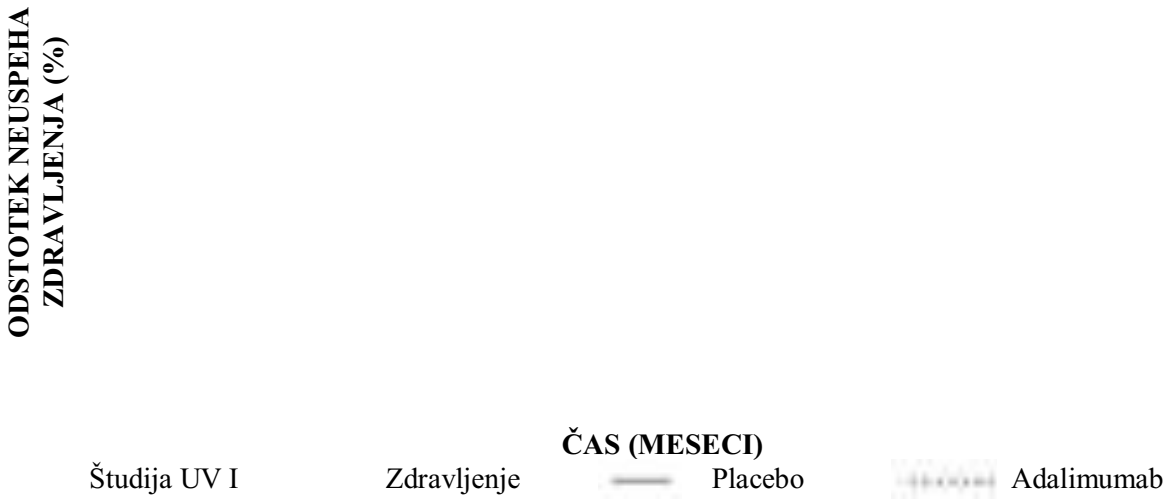
Opomba: Neuspeh zdravljenja v ali po 6. tednu (študija UV I) ali v ali po 2. tednu (študija UV II) je bil štet kot dogodek. Prekinitve sodelovanja zaradi razlogov, ki niso bili posledica neuspeha zdravljenja so bile cenzurirane ob prekinitvi sodelovanja.

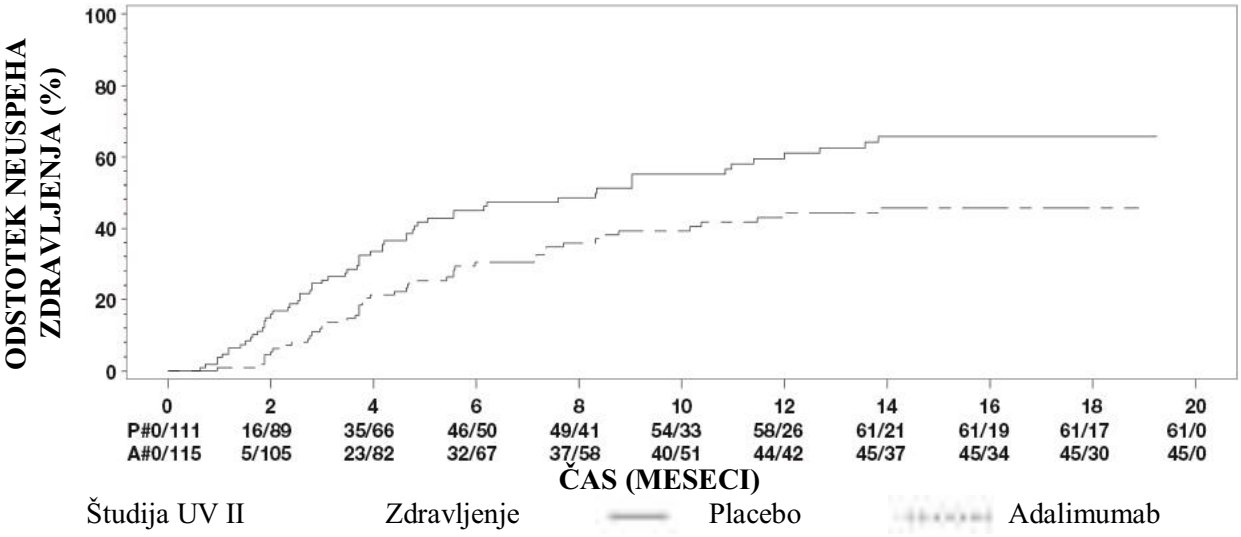
[a] RT adalimumaba v primerjavi s placebom iz regresije proporcionalnih tveganj z zdravljenjem kot faktorjem.

[b] 2-stranska vrednost p testa log-rank.

[c] NE = ni mogoče oceniti. Manj kot polovica rizičnih preiskovancev je imelo dogodek.

Slika 1: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v ali po 6. tednem (študija UV I) ali 2. tednu (študija UV II)





Opomba: P# = Placebo (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev); A# = HUMIRA (število dogodkov/število rizičnih preiskovancev).

V študiji UV I so opazili statistično pomembne razlike v korist adalimumaba v primerjavi s placebom za vsako od komponent neuspeha zdravljenja. V študiji UV II so opazili statistično pomembne razlike samo za ostrino vida, toda tudi ostale komponente so bile glede številk v korist adalimumaba.

Od 424 bolnikov, ki so bili vključeni v nekontrolirani dolgoročni podaljšek študij UV I in UV II, je bilo 60 bolnikov neprimernih (npr. zaradi odstopanj ali zapletov, sekundarno ob diabetični retinopatiji zaradi kirurškega posega sive mrene ali vitrektomije) in so bili izključeni iz primarne analize učinkovitosti. Od preostalih 364 bolnikov je 269 ovrednotenih bolnikov (74 %) zaključilo 78. tedensko odprto zdravljenje z adalimumabom. Na osnovi pristopa z opaženimi podatki je bilo 216 (80,3 %) bolnikov v remisiji (brez aktivnih vnetnih lezij, ocena celic sprednje očesne komore $\leq$ 0,5+, motnost steklovine $\leq$ 0,5+) ob sočasnem jemanju steroidov v odmerku $\leq$ 7,5 mg na dan in pa 178 bolnikov (66,2 %), ki so bili v remisiji in brez steroidov. Najboljša korigirana ostrina vida se je ali izboljšala ali pa ohranila (poslabšanje ostrine vida < 5 črk) pri 88,6 % očeh v 78. tednu. Podatki, zbrani po 78. tednu, so bili na splošno v skladu s temi rezultati, vendar se je število vključenih bolnikov zmanjšalo po tem času. Na splošno med bolniki, ki so prekinili študijo, jih je 18 % prekinilo študijo zaradi neželenih učinkov in 8 % zaradi nezadostnega odziva na zdravljenje z adalimumabom.

Kakovost življenja

Izidi poročil bolnikov glede opravil, povezanih z vidom, so bili merjeni v obeh kliničnih študijah z uporabo vprašalnika NEI VFQ-25. Številke so bile v korist zdravila Humira za večino podrezultatov s statistično značilno povprečno razliko za splošni vid, očesno bolečino, vid na blizu, duševno zdravje in skupen rezultat v študiji UV I, ter za splošni vid in duševno zdravje v študiji UV II. Učinki povezani z vidom niso bili v korist zdravila Humira v primeru barvnega vida v študiji UV I in v primeru barvnega vida, perifernega vida in vida na blizu v študiji UV II.

Imunogenost

Nastanek protiteles proti adalimumabu spremljata večji očistek in manjša učinkovitost adalimumaba. Med prisotnostjo protiteles proti adalimumabu in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Pri bolnikih v študijah revmatoidnega artritisa I, II in III so v obdobju od 6 do 12 mesecev ob različnih časih večkrat določali protitelesa proti adalimumabu. V ključnih preskušanjih, so protitelesa proti adalimumabu odkrili pri 5,5 % (58/1053) bolnikov, zdravljenih z adalimumabom, in pri 0,5 % (2/370), ki so dobivali placebo. Pri bolnikih, ki sočasno niso dobivali metotreksata, je bila incidenca 12,4 %, pri tistih, ki so adalimumab uporabljali kot dodatek metotreksatu, pa 0,6 %.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so identificirali protitelesa proti adalimumabu pri 7 od 269 bolnikov (2,6 %) in pri 19 od 487 (3,9 %) bolnikov z ulceroznim kolitisom.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo so protitelesa proti adalimumabu ugotovili pri 77 od 920 preiskovancev (8,4 %), ki so dobivali monoterapijo z adalimumabom.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo v plakih, ki so prejemali dolgotrajno monoterapijo z adalimumabom in so sodelovali v študiji prenehanja uporabe in ponovnega zdravljenja, je bil delež protiteles proti adalimumabu po ponovnem zdravljenju (11 od 482 bolnikov; 2,3 %) podoben kot pred prenehanjem uporabe (11 od 590 bolnikov; 1,9 %).

Pri bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa so bila protitelesa proti adalimumabu odkrita pri 10/99 oseb (10,1 %), ki so bile zdravljene z adalimumabom.

Delež pediatričnih bolnikov z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab in razvili protitelesa proti adalimumabu je bil 3,3 %.

Pri odraslih bolnikih z neinfekcijskim uveitisom so bila protitelesa proti adalimumabu odkrita pri 4,8 % (12/249) bolnikov, ki so jih zdravili z adalimumabom.

Delež pediatričnih bolnikov z zmerno do hudo aktivnim ulceroznim kolitisom pri bolnikih, ki so prejeli adalimumab in razvili protitelesa proti adalimumabu, je bil 3 %.

Ker so analize imunogenosti specifične za posamezno zdravilo, primerjava z deleži protiteles pri drugih zdravilih ne pride v poštev.

Pediatrična populacija

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Kliničnih študij z zdravilom Humira pri mladostnikih s HS ni. Učinkovitost adalimumaba za zdravljenje mladostnikov s HS je napovedana na podlagi dokazane učinkovitosti in razmerja med izpostavljenostjo in odzivom pri odraslih bolnikih s HS ter verjetnosti, da so potek bolezni, patofiziologija in učinek zdravila bistveno podobni kot pri odraslih bolnikih, pri enaki ravni izpostavljenosti. Varnost priporočenega odmerka adalimumaba pri populaciji mladostnikov s HS temelji na varnostnem profilu indikacij adalimumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih pri podobnih ali pogostejših odmerkih (glejte poglavje 5.2).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Humira je bilo ocenjeno v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti indukcijskega in vzdrževalnega zdravljenja z odmerki, odvisnimi od telesne mase (< 40 mg ali ≥ 40 mg) pri 192 pediatričnih bolnikih med 6. in 17. (vključno) letom starosti, z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo (CD) definirano kot vrednost indeksa Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) > 30. Bolniki so morali biti neuspešno zdravljeni s konvencionalno terapijo (vključno s kortikosteroidom in/ali z imunomodulatorjem) zaradi Crohnove bolezni. Bolniki so lahko pred tem tudi postali neodzivni ali so imeli intoleranco na infliksimab.

Vsi bolniki so nezaslepljeno prejeli indukcijsko zdravljenje v odmerku glede na njihovo začetno telesno maso: 160 mg v 0. tednu in 80 mg v 2. tednu bolniki z ≥ 40 kg ter 80 mg in 40 mg v tem vrstnem redu bolniki z < 40 kg.

V 4.tednu so bili bolniki glede na njihovo telesno maso v tem času randomizirani v razmerju 1:1 bodisi v vzdrževalni režim z majhnim odmerkom ali vzdrževalni režim s standardnim odmerkom, kot kaže preglednica 18.

Preglednica 18 Vzdrževalni režim		
Masa bolnika	**Majhni odmerek**	**Standardni odmerek**
< 40 kg	10 mg vsak drugi teden	20 mg vsak drugi teden
≥ 40 kg	20 mg vsak drugi teden	40 mg vsak drugi teden

Rezultati učinkovitosti

Primarni cilj študije je bila klinična remisija v 26. tednu, definirana kot vrednost PCDAI ≤ 10.

Stopnja klinične remisije in kliničnega odziva (definiran kot zmanjšanje vrednosti PCDAI vsaj za 15 točk od začetne vrednosti) sta predstavljena v preglednici 19. Stopnja prenehanja zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji je predstavljena v preglednici 20.

Preglednica 19 Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih PCDAI klinična remisija in odziv			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden N=93	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak teden dan N=95**	**P vrednost***
26.teden			
Klinična remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinični odziv	59,1 %	48,4 %	0,073
52.teden			
Klinična remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinični odziv	41,9 %	28,4 %	0,038
*p vrednost za primerjavo standardnega odmerkom *proti* majhnemu odmerku			

Preglednica 20 Študija Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih Prenehanje zdravljenja s kortikosteroidi ali imunomodulatorji in remisija fistule			
	Standardni odmerek 40/20 mg vsak drugi teden	**Majhni odmerek 20/10 mg vsak drugi teden**	**P vrednost[1]**
Prenehanje s kortikosteroidi	**N=33**	**N=38**	
26.teden	84,8 %	65,8 %	0,066
52.teden	69,7 %	60,5 %	0,420
Prenehanje z imunomodulatorji[2]	**N=60**	**N=57**	
52.teden	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistule[3]	**N=15**	**N=21**	
26.teden	46,7 %	38,1 %	0,608
52.teden	40,0 %	23,8 %	0,303
[1]p vrednost za primerjavo standardnega odmerka *proti* majhnemu odmerku. [2]Zdravljenje z imunosupresivi je bilo lahko prekinjeno v 26. tednu ali po njem po raziskovalčevi diskreciji, če je bolnik izpolnjeval kriterije kliničnega odziva. [3]definiran kot zaprtje vseh fistul, ki so bile prisotne ob začetku študije, na vsaj 2 zaporednih obiskih po začetku			

V obeh skupinah so opazili statistično pomembno povečanje (izboljšanje) indeksa telesne mase in hitrosti rasti od začetka študije do 26. in 52. tedna.

Opazili so tudi statistično in klinično pomembno izboljšanje parametrov kvalitete življenja (vključno z IMPACT III) glede na začetek študije.

Sto bolnikov (n=100) iz študije Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih je nadaljevalo v odprti dolgoročni podaljšani študiji. Po 5 letih zdravljenja z adalimumabom se je glede na PCDAI klinična remisija nadaljevala pri 74,0 % (37/50) od 50 bolnikov, ki so ostali v študiji, klinični odziv pa se je nadaljeval pri 92,0 % (46/50) bolnikov, ki so ostali v študiji.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji pri 93 pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 17 let, z zmernim do hudim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12 z endoskopsko podoceno od 2 do 3 točk, potrjeno s centralno odčitano endoskopijo), ki so imeli nezadosten odziv ali intoleranco na konvencionalno zdravljenje. Približno 16 % bolnikov v študiji je imelo neuspešno predhodno zdravljenje z zaviralci TNF. Bolnikom, ki so ob vključitvi v študijo prejemali kortikosteroide, je bilo po 4. tednu dovoljeno postopno zmanjševanje zdravljenja s kortikosteroidi.

V indukcijskem obdobju študije so randomizirali 77 bolnikov v razmerju 3 : 2, tako da so prejemali dvojno slepo zdravljenje z zdravilom Humira z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu ali z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebom v 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu. Obe skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu. Po spremembi zasnove študije je preostalih 16 bolnikov, ki so jih vključili v indukcijsko obdobje, nezaslepljeno prejemalo zdravljenje z zdravilom Humira z začetnim odmerkom 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu.

V 8. tednu so 62 bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po delni oceni Mayo (PMS – Partial Mayo Score; opredeljen kot zmanjšanje PMS $\geq$ 2 točki in $\geq$ 30 % glede na izhodišče), uravnoteženo randomizirali tako, da so prejemali dvojno slepo vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Humira z odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden (VT) ali z vzdrževalnim odmerkom 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden (VDT). Pred spremembo zasnove študije so 12 dodatnih bolnikov, ki so dosegli klinični odziv po PMS, randomizirali tako, da so prejemali placebo, niso pa jih vključili v potrditveno analizo učinkovitosti.

Zagon bolezni je bil opredeljen kot povečanje PMS za najmanj 3 točke (za bolnike s PMS od 0 do 2 v 8. tednu), najmanj 2 točki (za bolnike s PMS od 3 do 4 v 8. tednu) ali najmanj 1 točko (za bolnike s PMS od 5 do 6 v 8. tednu).

Bolnike, ki so dosegli merila za zagon bolezni v 12. tednu ali pozneje, so randomizirali tako, da so prejeli ponovni začetni odmerek 2,4 mg/kg (največ 160 mg) ali odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) ter potem še naprej prejemali svoj določeni vzdrževalni režim odmerjanja.

Rezultati učinkovitosti

Soprimarna opazovana izida v študiji sta bila klinična remisija po PMS (opredeljena kot PMS $\leq$ 2 brez posamezne podocene > 1) v 8. tednu in klinična remisija po FMS (Full Mayo Score – popolna ocena Mayo) (opredeljena kot ocena Mayo $\leq$ 2 brez posamezne podocene > 1) v 52. tednu pri bolnikih, ki so dosegli klinični odziv po PMS v 8. tednu.

Stopnje klinične remisije po PMS v 8. tednu pri bolnikih v vsaki od skupin z dvojno slepim indukcijskim zdravljenjem z zdravilom Humira so predstavljene v preglednici 21.

Preglednica 21: Klinična remisija po PMS v 8. tednu

	Humira[a] Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu N = 30	**Humira[b, c] Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu** N = 47
Klinična remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
[a] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu [b] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu [c] Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom zdravila Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanega izida		

V 52. tednu so pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Humira z dvojno slepim vzdrževalnim odmerkom največ 40 mg vsak teden (0,6 mg/kg) oziroma največ 40 mg vsak drugi teden (0,6 mg/kg), ocenili klinično remisijo po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinični odziv po FMS (opredeljen kot zmanjšanje ocene Mayo ≥ 3 točke in ≥ 30 % glede na izhodišče) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, sluznično celjenje (opredeljeno kot endoskopsko podoceno Mayo ≤ 1) pri bolnikih z odzivom v 8. tednu, klinično remisijo po FMS pri bolnikih z remisijo v 8. tednu in delež udeležencev z remisijo brez kortikosteroidov po FMS pri bolnikih z odzivom v 8. tednu (preglednica 22).

Preglednica 22: Rezultati učinkovitosti v 52. tednu

	Humira[a] Največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	**Humira[b] Največ 40 mg vsak teden** N = 31
Klinična remisija pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinični odziv pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Sluznično celjenje pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinična remisija pri bolnikih z remisijo po PMS v 8. tednu	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija brez kortikosteroidov pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu[c]	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
[a] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden [b] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden [c] Pri bolnikih, ki so ob izhodišču sočasno prejemali kortikosteroide Opomba: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih izidov v 52. tednu		

Dodatni eksploracijski opazovani izidi učinkovitosti so zajemali klinični odziv po kazalniku aktivnosti ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih (PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (opredeljen kot zmanjšanje kazalnika PUCAI ≥ 20 točk glede na izhodišče) in klinično remisijo po kazalniku PUCAI (opredeljena kot zmanjšanje kazalnika PUCAI < 10) v 8. tednu in 52. tednu (preglednica 23).

Preglednica 23: Rezultati eksploracijskih opazovanih izidov po kazalniku PUCAI

	8. teden	
	Humira[a] Največ 160 mg v 0. tednu / Placebo v 1. tednu N = 30	**Humira[b,c] Največ 160 mg v 0. tednu in 1. tednu** N = 47
Klinična remisija po PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinični odziv po PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. teden	
	Humira[d] Največ 40 mg vsak drugi teden N = 31	**Humira[e] Največ 40 mg vsak teden** N = 31
Klinična remisija po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinični odziv po PUCAI pri bolnikih z odzivom po PMS v 8. tednu	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)

[a] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu, placebo v 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu
[b] Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in Humira 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu
[c] Ni vključeno nezaslepljeno zdravljenje z začetnim odmerkom zdravila Humira 2,4 mg/kg (največ 160 mg) v 0. tednu in 1. tednu in 1,2 mg/kg (največ 80 mg) v 2. tednu
[d] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden
[e] Humira 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden
Opomba 1: Obe indukcijski skupini sta prejeli odmerek 0,6 mg/kg (največ 40 mg) v 4. tednu in 6. tednu
Opomba 2: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 8. tednu so obravnavali, kot da niso dosegli opazovanih izidov
Opomba 3: Bolnike z manjkajočimi vrednostmi v 52. tednu ali tiste, ki so bili randomizirani za prejemanje ponovnega začetnega odmerka ali vzdrževalnega zdravljenja, so obravnavali kot neodzivne glede opazovanih izidov v 52. tednu

Od bolnikov, zdravljenih z zdravilom Humira, ki so med vzdrževalnim obdobjem prejeli ponovno zdravljenje z začetnim odmerkom, sta 2/6 (33 %) dosegla klinični odziv po FMS v 52. tednu.

Kakovost življenja

V skupinah, zdravljenih z zdravilom Humira, so klinično pomembna izboljšanja glede na izhodišče opažali z vprašalnikom IMPACT III in vprašalnikom za negovalce o zmanjšanju delovne storilnosti in dejavnosti (WPAI – Work Productivity and Activity Impairment).

Klinično pomembna povečanja (izboljšanje) hitrosti rasti glede na izhodišče so opažali pri skupinah, zdravljenih z adalimumabom, klinično pomembna povečanja (izboljšanje) indeksa telesne mase glede na izhodišče so opažali pri udeležencih, ki so prejemali visoki vzdrževalni odmerek največ 40 mg (0,6 mg/kg) vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

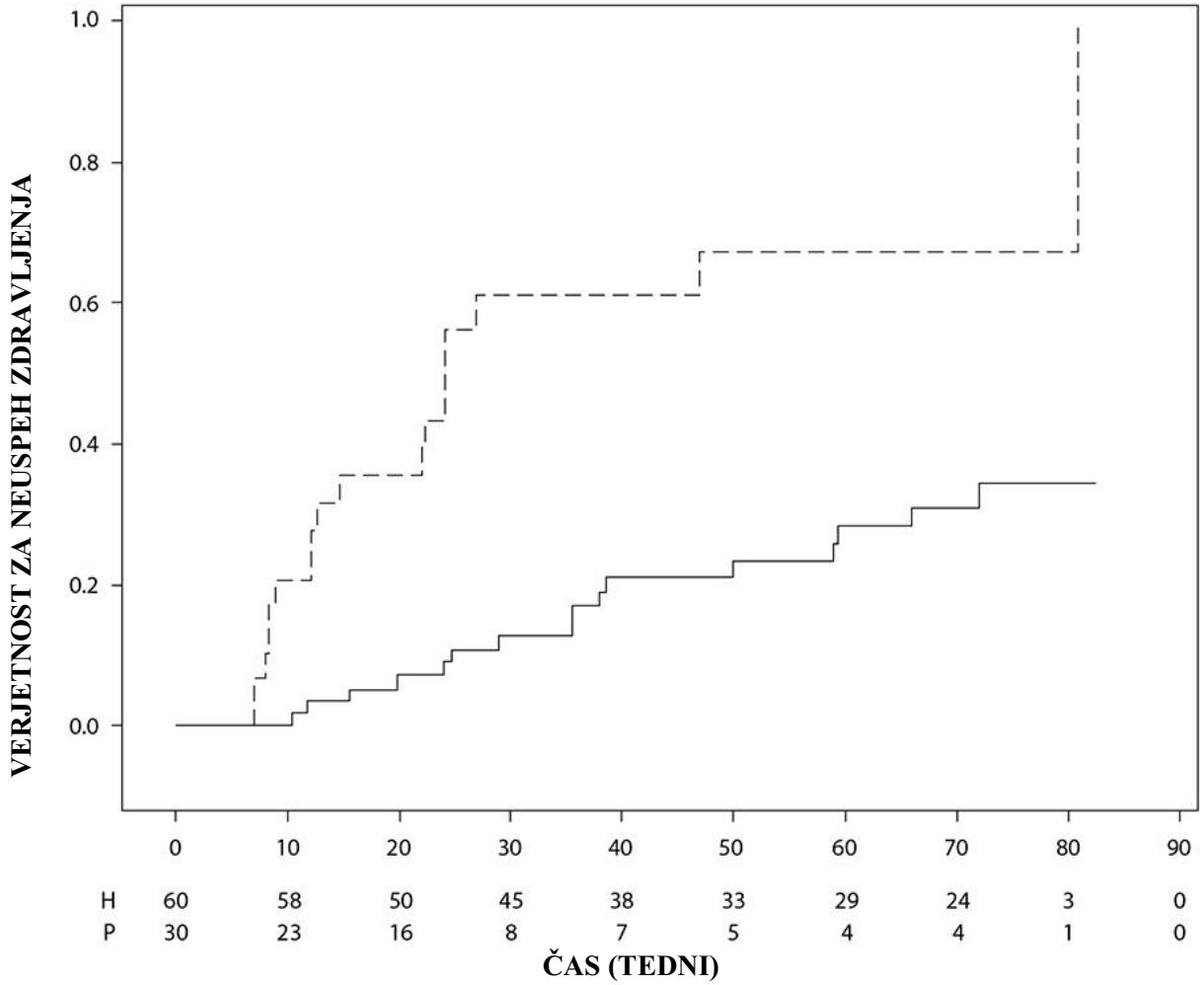
Varnost in učinkovitost zdravila Humira sta bili ocenjeni v randomizirani, dvojno slepi, kontrolirani študiji pri 90 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do manj kot 18 let, z aktivnim neinfekcijskim anteriornim uveitisom, povezanim z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z metotreksatom, ki je trajalo vsaj 12 tednov. Bolniki so prejeli placebo ali 20 mg adalimumaba (če so tehtali manj kot 30 kg) ali 40 mg adalimumaba (če so tehtali 30 kg ali več) vsak drugi teden v kombinaciji z izhodiščnim odmerkom metotreksata.

Primarni opazovani dogodek je bil "čas do neuspeha zdravljenja". Merila, s katerimi so določali neuspeh zdravljenja so bili poslabšanje ali vztrajno ne-izboljšanje očesnega vnetja, delno izboljšanje z razvojem trajnih sočasnih očesnih bolezni ali poslabšanjem sočasnih očesnih bolezni, nedovoljena uporaba sočasnih zdravil ter prekinitev zdravljenja za daljše časovno obdobje.

Klinični odziv

Adalimumab je značilno podaljšal čas do neuspeha zdravljenja v primerjavi s placebom (glejte sliko 1, $p < 0,0001$ iz testa log-rank). Mediani čas do neuspeha zdravljenja je bil 24,1 tedna za bolnike, ki so se zdravili s placebom, medtem ko medianega časa do neuspeha zdravljenja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z adalimumabom, ni bilo mogoče oceniti, ker je bilo zdravljenje neuspešno pri manj kot polovici teh bolnikov. Adalimumab je značilno zmanjšal tveganje za neuspeh zdravljenja za 75 % glede na placebo, kot prikazuje razmerje ogroženosti (HR = 0,25 [95 % IZ: 0,12, 0,49]).

Slika 2: Kaplan-Meier-jeve krivulje povzemajo čas do neuspeha zdravljenja v študiji uveitisa pri pediatričnih bolnikih



Opomba: P = placebo (število rizičnih preiskovancev); H = HUMIRA (število rizičnih preiskovancev).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Po subkutani uporabi enega samega 40 mg odmerka sta bili absorpcija in distribucija adalimumaba počasni in največja koncentracija v serumu je bila dosežena približno 5 dni po uporabi. Povprečna absolutna biološka uporabnost adalimumaba, ocenjena iz treh študij po enem 40 mg odmerku subkutano, je 64 %. Po enem samem intravenskem odmerku od 0,25 do 10 mg/kg so bile koncentracije sorazmerne odmerku. Po odmerkih 0,5 mg/kg (~40 mg) je bil očistek od 11 do 15 ml/uro, volumen distribucije (V_{ss}) od 5 do 6 litrov in povprečni razpolovni čas terminalne faze približno dva tedna. Koncentracije adalimumaba v sinovijski tekočini več bolnikov z revmatoidnim artritisom so bile od 31 do 96 % tistih v serumu.

Po subkutani uporabi 40 mg adalimumaba vsak drugi teden pri odraslih bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA) so bile povprečne najmanjše koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja približno 5 µg/ml (brez sočasne uporabe metotreksata) in od 8 do 9 µg/ml (s sočasno uporabo metotreksata). Najmanjše koncentracije adalimumaba v serumu pred naslednjim odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja so naraščale približno sorazmerno odmerku po 20, 40 in 80 mg subkutano vsak drugi teden in vsak teden.

Pri odraslih bolnikih s psoriazo je bila povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja med monoterapijo s 40 mg adalimumaba vsak drugi teden 5 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih s hidradenitis suppurativa doseže odmerek 160 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 80 mg zdravila Humira 2. teden, najmanjšo koncentracijo adalimubaba v serumu približno 7 do 8 µg/ml v 2. tednu in v 4. tednu. Najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je bila približno 8 do 10 µg/ml med 12. tednom in 36. tednom pri zdravljenju z odmerkom 40 mg adalimumaba vsak teden.

Izpostavljenost adalimumabu pri mladostnikih s HS je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Priporočena shema odmerjanja pri mladostnikih s HS je 40 mg vsak drugi teden. Ker lahko velikost telesa vpliva na izpostavljenost adalimumabu, lahko mladostnikom z večjo telesno maso in nezadostnim odzivom na zdravljenje koristi jemanje priporočenega odmerka za odrasle, 40 mg vsak teden.

Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo doseže polnilni odmerek 80 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 40 mg zdravila Humira 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 5,5 µg/ml. Polnilni odmerek 160 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 80 mg zdravila Humira 2. teden, doseže med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden, so ugotovili najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 7 µg/ml.

Pediatrični bolniki z zmerno do hudo Crohnovo boleznijo so odvisno od njihove telesne mase (več ali manj kot 40 kg) dobivali odprt začetni odmerek adalimumaba 160/80 mg v 0. tednu in 80/40 mg v 2. tednu. V 4. tednu so bili bolniki randomizirani 1:1 bodisi v skupino s standardnim vzdrževalnim odmerkom (40/20 mg vsak drugi teden) ali v skupino z majhnim vzdrževalnim odmerkom (20/10 mg vsak drugi teden), odvisno od njihove telesne mase. Povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba, dosežene v 4. tednu, so bile 15,7 ± 6,6 µg/ml pri bolnikih ≥ 40 kg (160/80 mg) in 10,6 ± 6.1 µg/ml pri bolnikih < 40 kg (80/40 mg).

Pri bolnikih, ki so ostali na njihovi randomizirani terapiji, so bile povprečne najmanjše koncentracije adalimumaba v 52. tednu 9,5 ± 5,6 µg/ml v skupini s standardnim odmerkom in 3,5 ± 2,2 µg/ml v skupini z majhnim odmerkom. Povprečne najmanjše koncentracije so se pri bolnikih, ki so 52 tednov še naprej prejemali zdravljenje z adalimumabom vsak drugi teden, ohranile. Pri bolnikih, ki so prešli iz režima vsak drugi teden na režim vsak teden, so bile povprečne (±SD) serumske koncentracije adalimumaba v 52. tednu 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, tedensko) in 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, tedensko).

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom doseže polnilni odmerek 160 mg zdravila Humira na 0. teden, ki mu sledi 80 mg zdravila Humira 2. teden, med obdobjem indukcije najmanjšo koncentracijo v serumu približno 12 µg/ml. Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom, ki so dobivali vzdrževalni odmerek 40 mg zdravila Humira vsak drugi teden, so ugotovili povprečno najmanjšo koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 µg/ml.

Potem ko so pediatričnim bolnikom z ulceroznim kolitisom subkutano aplicirali odmerek na osnovi telesne mase, in sicer 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak drugi teden, je bila povprečna najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 5,01 ± 3,28 µg/ml. Pri bolnikih, ki so prejemali 0,6 mg/kg (največ 40 mg) vsak teden, je bila povprečna (±SD) najmanjša koncentracija adalimumaba v serumu v stanju dinamičnega ravnovesja v 52. tednu 15,7 ± 5,60 µg/ml.

Pri odraslih bolnikih z uveitisom je polnilni odmerek 80 mg adalimumaba v 0. tednu, ki mu je sledil odmerek 40 mg adalimumaba vsak drugi teden z začetkom v 1. tednu, povzročil povprečno koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja približno 8 do 10 µg/ml.

Izpostavljenost adalimumabu pri pediatričnih bolnikih z uveitisom je bila napovedana z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije, ki temelji na farmakokinetiki navzkrižnih indikacij pri drugih pediatričnih bolnikih (psoriaza pri pediatričnih bolnikih, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih in artritis, povezan z entezitisom). Klinični podatki o izpostavljenosti pri uporabi polnilnega odmerka pri otrocih, mlajših od 6 let, niso na voljo. Napovedane izpostavljenosti nakazujejo, da lahko polnilni odmerek v odsotnosti metotreksata povzroči začetno povečanje sistemske izpostavljenosti.

Populacijsko farmakokinetično in farmakokinetično/farmakodinamično modeliranje in simulacija so za adalimumab napovedali primerljivo izpostavljenost in učinkovitost pri bolnikih, zdravljenih z 80 mg vsak drugi teden v primerjavi s 40 mg vsak teden (vključno z odraslimi bolniki z RA, HS, UC, CD ali Ps, mladostniki s HS in pediatričnimi bolniki ≥ 40 kg s CD in UC).

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom pri pediatrični populaciji

Na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj pri bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) (poliartikularnim idiopatskim artritisom (pJIA) in z artritisom, povezanim z entezitisom (ERA)) je bilo dokazano razmerje med izpostavljenostjo in odzivom med plazemskimi koncentracijami in PedACR (PedACR - American College of Rheumatology pediatric) odzivom. Navidezna koncentracija adalimumaba v plazmi, ki doseže polovico največje verjetnosti Ped ACR 50 odziva (EC50) je bila 3 μg/ml (95% IZ: 1-6 μg/ml).

Razmerji med izpostavljenostjo in odzivom med koncentracijo adalimumaba in učinkovitostjo pri pediatričnih bolnikih s hudo kronično psoriazo v plakih sta bili za PASI 75 (PASI – Psoriasis Area and Severity Index) in za PGA (PGA – Physician's Global Assessment) čisto ali minimalno. PASI 75 in PGA čisto ali minimalno, sta se povečevali z zvečanjem koncentracije adalimumaba, obe s podobno navidezno EC50, za približno 4,5 μg/ml (95% IZ 0,4-47,6 in 1,9-10,5).

Izločanje

Analize populacijske farmakokinetike s podatki za več kot 1300 bolnikov z revmatoidnim artritisom so pokazale trend k večjemu navideznemu očistku adalimumaba z večanjem telesne mase. Po korekciji za razlike v teži se je izkazalo, da spol in starost po vsem sodeč minimalno vplivata na očistek adalimumaba. Ugotovljeno je bilo, da so koncentracije prostega adalimumaba (tistega, ki ni vezan na protitelesa proti adalimumabu) v serumu manjše pri bolnikih, ki imajo merljivo raven protiteles proti adalimumabu.

Okvara jeter ali ledvic

Zdravila Humira niso proučili pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti posameznih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Raziskava embrio-fetalne razvojne toksičnosti/perinatalnega razvoja je bila narejena pri opicah *Cynomolgus* z odmerki 0,30 in 100 mg/kg (od 9 do 17 opic na skupino) in ni pokazala znakov okvare plodov zaradi adalimumaba. Z adalimumabom niso bile narejene niti raziskave kancerogenosti, niti standardne ocene plodnosti ter poporodne toksičnosti, in sicer zato, ker ni ustreznih modelov za protitelo z omejeno navzkrižno reaktivnostjo z glodalskim TNF, in zaradi nastanka nevtralizirajočih protiteles pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Posamezna napolnjena injekcijska brizga ali napolnjen injekcijski peresnik zdravila Humira se lahko shranjuje pri temperaturi največ do 25 ºC za obdobje do 14 dni. Brizga ali peresnik morata biti zaščitena pred svetlobo. Če se ne uporabita v 14 dneh, ju je potrebno zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Zdravilo Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) za enkratno uporabo z batno zaporko (bromobutilni kavčuk) in igle z varovalnim pokrovčkom (termoplastični elastomer).

Pakiranja:
- 1 napolnjena injekcijska brizga (0,8 ml sterilne raztopine) z 1 alkoholnim zložencem v pretisnem omotu.

Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Zdravilo Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, ki ga uporabi bolnik, vsebuje napolnjeno injekcijsko brizgo. Injekcijska igla znotraj peresnika je narejena iz stekla tipa I z batno zaporko (bromobutilni kavčuk) in igle z varovalnim pokrovčkom (termoplastični elastomer).

Pakiranja:
- 1 napolnjen injekcijski peresnik (0,8 ml sterilne raztopine) z 2 alkoholnima zložencema v pretisnem omotu.
- 3 napolnjeni injekcijski peresniki (0,8 ml sterilne raztopine) s 4 alkoholnimi zloženci v pretisnem omotu.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EU/1/03/256/020

Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08 September 2003
Datum zadnjega podaljšanja: 08 September 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine

AbbVie Bioresearch Center
100 Research Drive
Worcester
MA 01605
ZDA

in

AbbVie Biotechnology Ltd.
Road No. 2, Km. 59.2
Barceloneta
Puerto Rico 00617

in

Lonza Biologics Tuas PTE Ltd
35 Tuas South Ave 6
Singapore 637377

in

AbbVie Operations Singapore PTE Ltd
23 Tuas South Avenue 6
Singapore 637022

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (Glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Opozorilna kartica za bolnika (za odrasle in otroke) vsebuje naslednje ključne podatke:

- okužbe, vključno s tuberkulozo,
- rak,
- težave živčnega sistema,
- cepljenja.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Humira 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,2 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, polisorbat 80 in voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
2 napolnjeni injekcijski brizgi
2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

za pediatrično uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Za podrobnosti alternativnega shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/256/022

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Humira 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Humira 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie (kot logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

za pediatrično uporabo

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Humira 20 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg/0,2 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml viala vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbat 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
Vsebuje 2 škatli, vsaka škatla je namenjena enkratnemu injiciranju.
Ena škatla vsebuje:
1 viala
1 sterilna injekcijska brizga
1 sterilna igla
1 sterilni adapter za vialo
2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za pediatrično uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/256/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Humira 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml viala vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbat 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 viala
1 sterilna injekcijska brizga
1 sterilna igla
1 sterilni adapter za vialo
2 alkoholna zloženca

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

za pediatrično uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/256/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Humira 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Humira 40 mg/0,8 ml injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

Samo za enkratno uporabo.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbat 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
1 alkoholni zloženec

2 napolnjeni injekcijski brizgi
2 alkoholna zloženca

4 napolnjene injekcijske brizge
4 alkoholni zloženci

6 napolnjenih injekcijskih brizg
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Za podrobnosti alternativnega shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Humira 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie (kot logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Humira 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ALI STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI, KADAR ZUNANJE NI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom za iglo vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbat 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
1 alkoholni zloženec

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

S ščitnikom za iglo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Za podrobnosti alternativnega shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/256/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Humira 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie (kot logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

S ščitnikom za iglo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Humira 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbat 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjen injekcijski peresnik
2 alkoholna zloženca

2 napolnjena injekcijska peresnika
2 alkoholna zloženca

4 napolnjeni injekcijski peresniki
4 alkoholni zloženci

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Za podrobnosti alternativnega shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Humira 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie (kot logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Humira 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,4 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, polisorbat 80 in voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
1 alkoholni zloženec

2 napolnjeni injekcijski brizgi
2 alkoholna zloženca

4 napolnjene injekcijske brizge
4 alkoholni zloženci

6 napolnjenih injekcijskih brizg
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za enkratno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Za podrobnosti alternativnega shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/256/012
EU/1/03/256/013
EU/1/03/256/014
EU/1/03/256/015

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Humira 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie (kot logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

40 mg/0.4 ml

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Humira 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,4 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 40 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, polisorbat 80 in voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjen injekcijski peresnik
2 alkoholna zloženca

2 napolnjena injekcijska peresnika
2 alkoholna zloženca

4 napolnjeni injekcijski peresniki
4 alkoholni zloženci

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov
6 alkoholnih zložencev

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ POGLEDA IN DOSEGA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Za podrobnosti alternativnega shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/256/016
EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Humira 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie (kot logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

40 mg/0,4 ml

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Humira 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

40 mg/0,4 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,8 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 80 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, polisorbat 80 in voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
1 alkoholni zloženec

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Za podrobnosti alternativnega shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/256/020

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Humira 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie (kot logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Humira 80 mg injekcija
adalimumab
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

80 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En 0,8 ml napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 80 mg adalimumaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol, polisorbat 80 in voda za injekcije. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjen injekcijski peresnik
2 alkoholna zloženca

3 napolnjeni injekcijski peresniki
4 alkoholni zloženci

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Za podrobnosti alternativnega shranjevanja glejte navodilo za uporabo.

Napolnjen peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/256/021
EU/1/03/256/027

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Humira 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA HRBTU OMOTA

1. IME ZDRAVILA

Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie (kot logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Za informacije o shranjevanju glejte navodilo za uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Humira 80 mg injekcija
adalimumab
subkutana uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

80 mg/0,8 ml

6. DRUGI PODATKI

BESEDILO ZA OPOZORILNE NALEPKE (priložene pakiranju)

Humira

S priloženimi nalepkami si na koledarju označite datum, ko morate vzeti naslednji odmerek.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Humira 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

Natančno preberite navodilo, preden vaš otrok začne uporabljati to zdravilo, ker vsebuje pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden vaš otrok prejme zdravilo Humira in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi ali jo naj ima pri sebi vaš otrok.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne kot vaš otrok.
- Če vaš otrok dobi kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z njegovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Humira
3. Kako uporabljati zdravilo Humira
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Humira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Injiciranje zdravila Humira

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Humira vsebuje učinkovino adalimumab.

Zdravilo Humira je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, opisanih spodaj:
- poliartikularni juvenilni idiopatski artritis
- artritis, povezan z entezitisom
- luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih
- Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih
- uveitis pri pediatričnih bolnikih

Učinkovina v zdravilu Humira, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina, ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor ali (TNF), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF zdravilo Humira zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

<u>Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis</u>

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov, ki se običajno prvič pojavi v otroštvu.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti. Vaš otrok bo morda najprej prejel druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa prejel zdravilo Humira.

Zdravnik bo odločil, ali je potrebno zdravilo Humira uporabljati samo ali skupaj z metotreksatom.

Artritis, povezan z entezitisom

Artritis, povezan z entezitisom je vnetna bolezen sklepov in in mest, kjer se tetive prirastejo na kost.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih od 6. leta starosti. Vaš otrok bo morda najprej prejel druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom, prejel zdravilo Humira.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Psoriaza v plakih lahko vpliva tudi na nohte, zaradi česar le-ti razpadejo, postanejo debelejši in se dvignejo od svojega ležišča, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje hude kronične luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Humira je namenjeno za zdravljenje Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Vaš otrok bo morda najprej prejel druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni prejel zdravilo Humira.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Humira deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Vaš otrok bo morda najprej prejel druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok za zmanjšanje znakov in simptomov te bolezni prejel zdravilo Humira.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Humira

Ne uporabljajte zdravila Humira

- če je vaš otrok alergičen na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

- če ima vaš otrok aktivno tuberkulozo ali druge hude okužbe (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če ima vaš otrok simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

- če ima vaš otrok zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Humira se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

- Če vaš otrok doživi alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Humira ne injicirajte več in se takoj posvetujte z zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življensko ogrožajoče.

Okužbe

- Če ima vaš otrok okužbo, vključno z dolgotrajno okužbo ali omejeno okužbo v enem delu telesa (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Humira posvetujte z zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom.

- Med zdravljenjem z zdravilom Humira se pri vašem otroku lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če ima vaš otrok okvarjeno delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo:
    - tuberkulozo
    - okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije
    - hudo okužbo krvi (sepso)

  V redkih primerih so lahko te okužbe življenjsko ogrožajoče. Pomembno je, da zdravniku poveste, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Zdravnik vam bo morda povedal, da za nekaj časa prenehate z uporabo zdravila Humira.

- Zdravniku povejte, če vaš otrok živi na območju ali potuje v regije, kjer so glivične okužbe (na primer histoplazmoza, kokcidiomikoza ali blastomikoza) zelo pogoste.

- Zdravniku povejte, če je vaš otrok imel v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.

- Vaš otrok in njegov zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko se vaš otrok zdravi z zdravilom Humira. Pomembno je, da zdravniku poveste, če se pri vašem otroku razvijejo znaki okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

Tuberkuloza

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, opisani primeri tuberkuloze, bo zdravnik vašega otroka pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o zdravju vašega otroka v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnega koša in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilni kartici za bolnika**.
    - Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok kadarkoli imel tuberkulozo ali je bil v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Če ima vaš otrok aktivno tuberkulozo, zdravila Humira ne smete uporabiti.
    - Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če je vaš otrok prejel preventivno zdravljenje za tuberkulozo.

- Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (npr. trdovraten kašelj, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Hepatitis B

- Zdravniku morate povedati, če je vaš otrok nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če ima aktiven HBV ali če mislite, da bi lahko dobil HBV.
    - Zdravnik mora vašega otroka testirati na HBV. Zdravilo Humira lahko pri nosilcih HBV povzroči, da virus znova postane aktiven.
    - V redkih primerih, zlasti če vaš otrok uporablja druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko življenjsko ogrožajoča.

Kirurški ali dentalni poseg

- Če bo vaš otrok imel kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte zdravniku, da jemlje zdravilo Humira. Zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Humira.

Demielinizirajoča bolezen

- Če vaš otrok ima ali pa se pri njem razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko prejema zdravilo Humira. Zdravniku takoj povejte, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepljenja

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Humira ne sme uporabljati.

    - Preden vaš otrok opravi kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
    - Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče.
    - Če ste prejemali zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katero koli cepivo.

Težave s srcem

- Če ima vaš otrok blago srčno popuščanje in se zdravi z zdravilom Humira, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje srčnega popuščanja pri vašem otroku. Pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima kakšno resno bolezen srca. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na zdravnika. On se bo odločil, ali lahko vaš otrok dobiva zdravilo Humira.

Zvišana telesna temperatura, krvavitve in bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Če vaš otrok dobi zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se mu pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavi ali je zelo bled, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda se bo odločil, da se zdravljenje prekine.

Rak

- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali zdravilo Humira ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka.

    - Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg).
    - Če vaš otrok uporablja zdravilo Humira, se mu lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Humira, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.
    - Povejte zdravniku, če vaš otrok prejema azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Humira.
    - Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka.
    - Če se vašemu otroku med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.

- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če ima vaš otrok KOPB ali če veliko kadi, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vašega otroka primerno.

Avtoimuna obolenja

- V redkih primerih zdravljenje z zdravilom Humira lahko povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so trdovraten nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Druga zdravila in zdravilo Humira

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Zaradi povečanega tveganja za resne okužbe vaš otrok zdravila Humira ne sme jemati z zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine:
- anakinra,
- abatacept.

Zdravilo Humira se lahko uporablja skupaj z:
- metotreksatom,
- nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje)
- steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Vaš otrok mora premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira.
- Če je vaš otrok noseč, misli, da je noseč ali načrtuje nosečnost, se glede uporabe tega zdravila posvetujte z otrokovim zdravnikom.
- Zdravilo Humira se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.

- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala zdravilo Humira med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki zdravila Humira niso jemale.
- Zdravilo Humira se lahko uporablja med dojenjem.
- Če je vaš otrok prejel zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo njegov dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika dojenčka in druge zdravstvene delavce, da je vaš otrok med nosečnostjo prejemal zdravilo Humira, preden bo dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Humira ima lahko blag vpliv na otrokovo sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Humira se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

3. Kako uporabljati zdravilo Humira

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila otrokovega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Humira za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik lahko predpiše vašemu otroku drugo jakost zdravila Humira, če vaš otrok potrebuje drugačen odmerek.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več, in odrasli	40 mg vsak drugi teden	ni opomb
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	ni opomb

Artritis, povezan z entezitisom		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več, in odrasli	40 mg vsak drugi teden.	ni opomb
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	ni opomb

Luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	ni opomb
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	Začetni odmerek je 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje.	ni opomb

	Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Začetni odmerek je 80 mg, ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašega otroka predpiše začetni odmerek 160 mg, ki mu sledi 80 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Zdravnik vašemu otroku lahko poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg, ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Zdravnik vašemu otroku lahko poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko vašemu otroku predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Zdravilo Humira je priporočljivo jemati skupaj z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko vašemu otroku predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Zdravilo Humira je priporočljivo jemati skupaj z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Humira se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o tem, kako injicirati zdravilo Humira, so navedena v poglavju 7 ‘Injiciranje zdravila Humira’.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Humira, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Humira pogosteje, kot vam je naročil zdravnik, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in jima povedati, da je vaš otrok uporabil večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Humira

Če pozabite dati vašemu otroku injekcijo zdravila Humira, mu morate odmerek zdravila Humira injicirati takoj, ko se spomnite. Nato dajte vašemu otroku naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Humira

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Humira, se morate posvetovati z otrokovim zdravnikom. Simptomi vašega otroka se lahko po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Humira povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo do 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Humira.

Zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije,
- oteklost obraza, dlani in stopal,
- težave pri dihanju, požiranju,
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem,
- občutek šibkosti ali utrujenosti,
- kašelj,
- mravljinčenje,
- omrtvelost,
- dvojni vid,
- šibkost rok ali nog,
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo zdravila Humira:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico),
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;

- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- mišičnoskeletna bolečina.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- stisnenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje očesne veke in otekanje oči;
- vertigo (občutek omotice ali vrtenja);
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom (zbiranje krvi izven krvnih žil);
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem (oteklina);
- vročina;

- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužbe oči;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa)
- rak;
- rak, ki zajame limfni sistem;
- melanom;
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo ali limfne vozle (najpogosteje kot pojav sarkoidoze);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor (tresenje);
- nevropatija (okvara živcev);
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem obraza (otekanje obraza);
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter;
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- hude alergijske reakcije s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija (predrtje črevesa);
- hepatitis;
- reaktivcija hepatitisa B;

- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);
- edem obraza povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri zdravilu Humira, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povišane vrednosti bilirubina (test jetrne krvi).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih
Če vaš otrok dobi kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Humira

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli poleg oznake "Uporabno do".

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Humira hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 14 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate brizgo porabiti v 14 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bila brizga vzeta iz hladilnika in datum, po katerem jo je potrebno zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Humira

Učinkovina je adalimumab.
Druge sestavine zdravila so manitol, polisorbat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Humira in vsebina pakiranja

Zdravilo Humira 20 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi za uporabo pri pediatrični populaciji je na voljo kot sterilna raztopina 20 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,2 ml raztopine.

Napolnjena injekcijska brizga zdravila Humira je steklena brizga, ki vsebuje raztopino adalimumaba.

Napolnjena injekcijska brizga zdravila Humira je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 2 napolnjeni injekcijski brizgi z 2 alkoholnima zložencema.

Zdravilo Humira je na voljo v viali, napolnjeni injekcijski brizgi in napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen

Nemčija

Proizvajalec

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

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

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

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

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

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

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

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

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

Če želite poslušati ali zaprositi za kopijo tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem posnetku>, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

7. Injiciranje zdravila Humira

- Naslednja navodila pojasnjujejo, kako vašemu otroku subkutano injicirate zdravilo Humira z napolnjeno injekcijsko brizgo. Navodila najprej natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom.

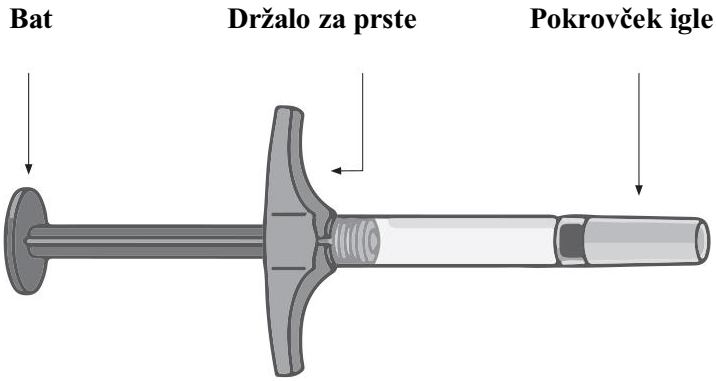
- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami.

- Ne poskušajte vašemu otroku zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije.

- Po ustreznem urjenju si lahko injekcije daje vaš otrok sam ali mu jih daje kdo drug, na primer svojec ali prijatelj.

- Eno napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite samo za eno injiciranje.

Zdravilo Humira napolnjena injekcijska brizga



Ne uporabite napolnjene injekcijske brizge in pokličite zdravnika ali farmacevta, če

- je tekočina motna, je spremenila barvo ali vsebuje kosmiče ali delce,
- je pretekel rok uporabnosti (EXP),
- je bila tekočina zamrznjena ali izpostavljena neposredni sončni svetlobi,
- je napolnjena injekcijska brizga padla ali se zdrobila.

Pokrovček igle odstranite šele tik pred injiciranjem. Zdravilo Humira shranjujte nedosegljivo otrokom.

1. KORAK

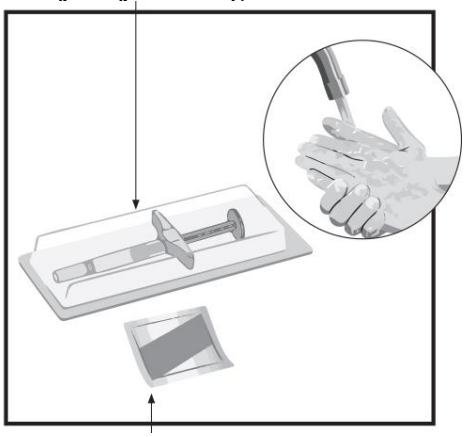
Zdravilo Humira vzemite iz hladilnika.

Zdravilo Humira pred injiciranjem pustite na sobni temperaturi **15 do 30 minut.**

- Pokrovčka igle **ne odstranite** dokler zdravilo Humira ne doseže sobne temperature.
- Zdravila Humira **ne smete** segrevati na kateri koli drug način; na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi.

2. KORAK

Injekcijska brizga



Alkoholni zloženec

Preverite rok uporabnosti (EXP). **Ne uporabljajte** napolnjene injekcijske brizge, če je pretekel rok uporabnosti (EXP).

Na čisto, ravno površino položite naslednje:

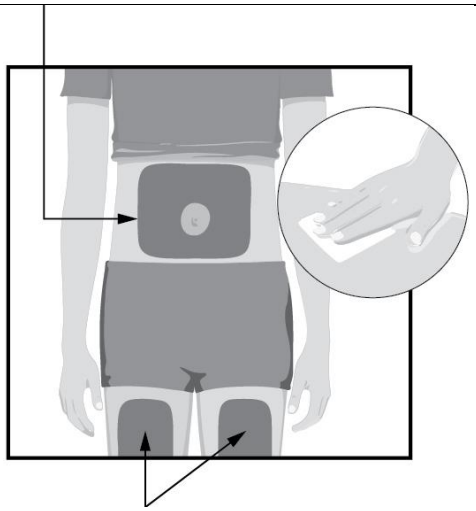
- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo,
- 1 alkoholni zloženec.

Umijte in posušite si roke.

3. KORAK

Mesta injiciranja

Izberite mesto injiciranja:



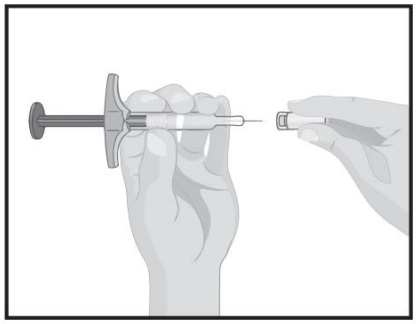
Mesta injiciranja

- na sprednji strani stegen vašega otroka ali
- na trebuhu vašega otroka; najmanj 5 cm oddaljeno od popka
- najmanj 3 cm oddaljeno od otrokovega prejšnjega mesta injiciranja.

Mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi.

- **Ne injicirajte** skozi oblačila.
- **Ne injicirajte** v kožo, ki je ranjena, obtolčena, rdeča, zatrdela, brazgotinasta, s strijami ali v predele, kjer je prisotna luskavica v plakih.

4. KORAK



Napolnjeno injekcijsko brizgo držite v eni roki.

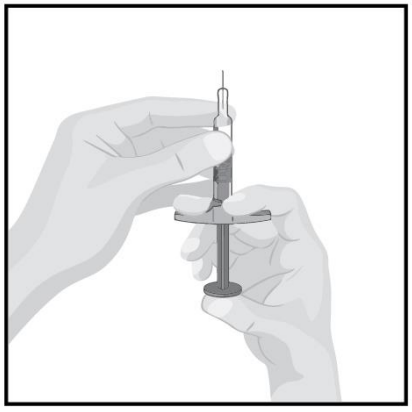
Preverite tekočino v napolnjeni injekcijski brizgi.

- Prepričajte se, da je tekočina bistra in brezbarvna.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabite**, če je tekočina motna ali vsebuje delce.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabite**, če je padla ali se zdrobila.

Z drugo roko nežno odstranite pokrovček igle. Pokrovček igle zavrzite. Ne nameščajte ga nazaj.

- **Ne dotikajte** se igle s prsti ali dovolite, da se igla dotakne česar koli.

5. KORAK



Napolnjeno injekcijsko brizgo primite, tako da je igla obrnjena navzgor.

- Napolnjeno injekcijsko brizgo z eno roko držite v višini oči, tako da lahko vidite zrak v napolnjeni injekcijski brizgi.

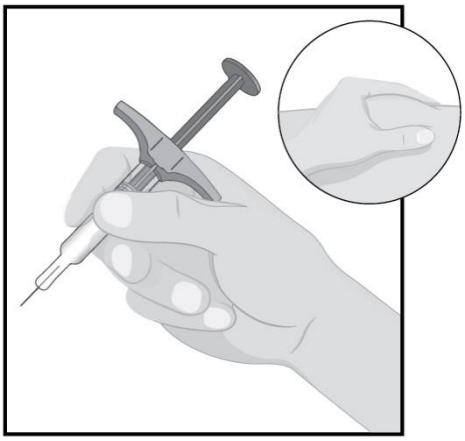
Počasi pritiskajte na bat, da iz igle odstranite zrak.

- Na konici igle lahko vidite kapljico tekočine; to je normalno.

6. KORAK

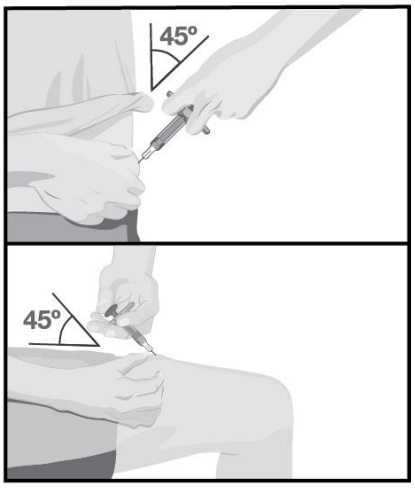
Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki, med palcem in kazalcem, kot bi držali svinčnik.

Z drugo roko stisnite otrokovo kožo na mestu injiciranja, tako da se površina dvigne, in jo držite čvrsto.



7. KORAK

Iglo v celoti zabodite v kožo pod kotom 45 stopinj s hitrim, kratkim gibom.

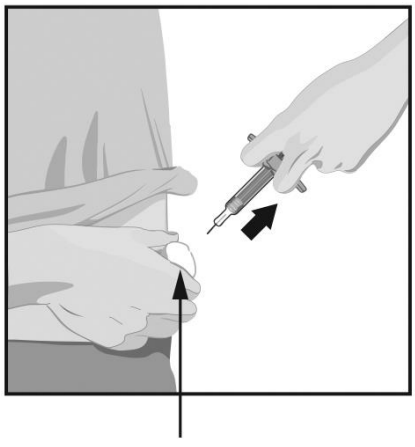


- Ko je igla v koži, spustite kožo, ki jo držite.

Počasi potisnite bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je napolnjena injekcijska brizga prazna.

8. KORAK

Ko je injiciranje zaključeno, počasi odstranite iglo iz kože, pri tem pa držite napolnjeno injekcijsko brizgo pod enakim kotom.



Po zaključenem injiciranju položite na mesto injiciranja blazinico vate ali zloženec iz gaze.

- **Ne** drgnite.
- Rahla krvavitev na mestu injiciranja je normalna.

Blazinica vate

9. KORAK

Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo zavrzite v poseben zabojnik, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt. **Nikoli** ne nameščajte pokrovčka nazaj na iglo.

- Uporabljene napolnjene injekcijske brizge **ne** reciklirajte ali zavrzite med gospodinjske odpadke.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo in poseben zabojnik **vedno** shranjujte nedosegljivo otrokom.

V gospodinjske odpadke lahko zavržete pokrovček igle, alkoholni zloženec, blazinico vate ali zloženec iz gaze, omot in embalažo.

Navodilo za uporabo

Humira 40 mg/0,8 ml raztopina za injiciranje
adalimumab

Natančno preberite navodilo, preden vaš otrok začne uporabljati to zdravilo, ker vsebuje pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden vaš otrok prejme zdravilo Humira in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi ali jo naj ima pri sebi vaš otrok.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano samo vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne kot vaš otrok.
- Če vaš otrok dobi kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z njegovim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Humira
3. Kako uporabljati zdravilo Humira
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Humira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Humira vsebuje učinkovino adalimumab.

Zdravilo Humira je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, opisanih spodaj:
- poliartikularni juvenilni idiopatski artritis
- artritis, povezan z entezitisom
- luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih
- hidradenitis suppurativa pri mladostnikih
- Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih
- ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih
- uveitis pri pediatričnih bolnikih

Učinkovina v zdravilu Humira, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF zdravilo Humira zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

<u>Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom</u>

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom sta vnetni bolezni.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa in artritisa, povezanega z entezitisom. Morda bo vaš otrok najprej dobil druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom dobil zdravilo Humira.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri pediatričnih bolnikih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Psoriaza v plakih lahko vpliva tudi na nohte, zaradi česar se le-ti lomijo, postanejo debelejši in se dvignejo od svojega ležišča, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa pri mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozliče) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Humira lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzivali, boste dobili zdravilo Humira.

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil. Zdravilo Humira je namenjeno za zdravljenje Crohnove bolezni pri otrocih, starih od 6 do 17 let. Vaš otrok bo morda najprej prejel druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok dobil zdravilo Humira za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa. Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih, starih od 6 do 17 let. Vaš otrok bo morda najprej prejel druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, bo vaš otrok za zmanjšanje znakov in simptomov svoje bolezni prejel zdravilo Humira.

Uveitis pri pediatričnih bolnikih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa. To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Humira deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok uporabil zdravilo Humira

Ne uporabljajte zdravila Humira

- če je vaš otrok alergičen na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

- če ima vaš otrok hudo okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če ima vaš otrok simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

- če ima vaš otrok zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok imel ali ima kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Humira se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali farmacevtom.

- Če vaš otrok doživi alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Humira ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

- Če ima vaš otrok kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Humira posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

- Med zdravljenjem z zdravilom Humira se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če ima vaš otrok okvarjeno delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali druge oportunistične okužbe, in sepso, in so lahko v redkih primerih smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če vaš otrok doživi simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Humira.

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, opisani primeri tuberkuloze, bo zdravnik vašega otroka pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o zdravju vašega otroka v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni kartici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če je vaš otrok kadarkoli imel tuberkulozo ali je bil v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če je vaš otrok prejel preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

- Zdravniku morate povedati, če vaš otrok živi na območju ali potujete v predele, kjer so endemične glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.

- Zdravniku povejte, če je vaš otrok imel v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

- Zdravniku morate povedati, če je vaš otrok nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če ima aktiven HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezel HBV. Zdravnik vašega otroka mora vašega otroka testirati na HBV. Zdravilo Humira lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo tega virusa. V redkih primerih, zlasti če vaš otrok uporablja druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.

- Pomembno je, da poveste zdravniku, če vaš otrok dobi znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

- Če bo vaš otrok imel kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemlje zdravilo Humira. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Humira.

- Če vaš otrok ima ali pa se pri njem razvija demielinizirajoča bolezen, kot je multipla skleroza, bo zdravnik presodil, ali lahko dobiva zdravilo Humira. Zdravniku takoj povejte, če se pri vašem otroku pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Humira ne sme uporabljati. Preden vaš otrok opravi kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče. Če ste prejemali zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katero koli cepivo.

- Če ima vaš otrok blago srčno popuščanje in se zdravi z zdravilom Humira, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje srčnega popuščanja pri vašem otroku. Pomembno je, da zdravniku poveste, če je imel ali ima kakšno resno bolezen srca. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. On se bo odločil, ali lahko vaš otrok dobiva zdravilo Humira.

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Če vaš otrok dobi zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se mu pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavi ali je zelo bled, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali zdravilo Humira ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg). Če vaš otrok uporablja zdravilo Humira, se mu lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Humira, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če vaš otrok prejema azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Humira. Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se vašemu otroku med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.

- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če ima vaš otrok KOPB ali če veliko kadi, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vašega otroka primerno.

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Humira povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Druga zdravila in zdravilo Humira

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Humira se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Humira vaš otrok ne sme jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Vaš otrok mora premisliti o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira.
- Če je vaš otrok noseč, misli, da je noseč ali načrtuje nosečnost, se glede uporabe tega zdravila posvetujte z otrokovim zdravnikom.
- Zdravilo Humira se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala zdravilo Humira med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki zdravila Humira niso jemale.
- Zdravilo Humira se lahko uporablja med dojenjem.
- Če je vaš otrok prejemal zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo njegov dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika dojenčka in druge zdravstvene delavce, da je vaš otrok med nosečnostjo prejemal zdravilo Humira, preden bo dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Humira ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Humira se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo Humira vsebuje natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,8 ml odmerku, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

3. Kako uporabljati zdravilo Humira

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila otrokovega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi glede navodil ali imate kakšna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom. Zdravnik lahko predpiše vašemu otroku drugo jakost zdravila Humira, če vaš otrok potrebuje drugačen odmerek.

<u>Otroci in mladostniki s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom</u>

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 40 mg vsak drugi teden.

<u>Otroci, mladostniki in odrasli z artritisom, povezanim z entezitisom</u>

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 40 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z luskavico

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Humira je začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Humira je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Mladostniki s hidradenitis suppurativa, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeno odmerjanje zdravila Humira je začetni odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Če odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Otroci in mladostniki s Crohnovo boleznijo

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašemu otroku predpiše začetni odmerek 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden. Glede na odziv vašega otroka mu lahko njegov zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni začetni odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašemu otroku predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden. Glede na odziv vašega otroka mu lahko njegov zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z ulceroznim kolitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni odmerek zdravila Humira je začetnih 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) ter nato 40 mg (v obliki ene 40 mg injekcije) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Humira je začetnih 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) ter nato 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.

Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Otroci in mladostniki s kroničnim, neinfekcijskim uveitisom, starejši od 2 let

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg

Običajni odmerek zdravila Humira je 20 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko vašemu otroku predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Humira je 40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko vašemu otroku predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Humira se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Navodila za pripravo in injiciranje zdravila Humira

Spodnja navodila pojasnjujejo, kako injicirati zdravilo Humira. Navodila natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom. Otrokov zdravnik ali njegovo osebje vas bodo naučili, kako in koliko zdravila injicirate vašemu otroku. Ne poskušajte zdravila injicirati vašemu otroku, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije. Po ustreznem urjenju lahko injekcije vašemu otroku dajete sami ali mu jih daje kdo drug, npr. svojec ali prijatelj.

V primeru, da v nadaljevanju navedenih korakov ne boste izvedli tako kot je opisano, lahko pride do kontaminacije, ki lahko povzroči infekcijo vašega otroka.

Raztopine ne smete v isti brizgi ali viali mešati z nobenim drugim zdravilom.

1) Priprava

- Preverite točen odmerek (volumen) zdravila za vašega otroka. Če ne veste točnega odmerka, se **TUKAJ USTAVITE** in kontaktirajte otrokovega zdravnika za nadaljnja navodila.

- Potrebovali boste poseben vsebnik za odpadke, kot je vsebnik za odlaganje ostrih predmetov, ali kot vam bodo naročili sestra, zdravnik ali farmacevt. Položite vsebnik za odpadke na delovno površino.

- Dobro si umijte roke.

- Odprite eno škatlo, ki vsebuje eno brizgo, en adapter za vialo, dva alkoholna zloženca in eno iglo. Če pakiranje vsebuje še eno škatlo za naslednje injiciranje, le-to nemudoma shranite v hladilnik.

- Preverite rok uporabnosti na škatli. Zdravila **NE UPORABLJAJTE** po izteku roka uporabnosti.

- Na čisto površino pripravite sledeče enote zdravila in jih **NE JEMLJITE** iz njihove posamezne ovojnine:

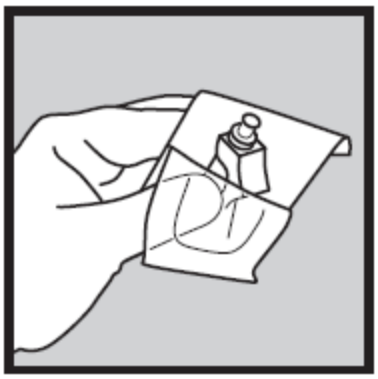
    - eno 1 ml brizgo (1)
    - en adapter za vialo (2)
    - eno vialo zdravila Humira za injiciranje za otroke (3)
    - dva alkoholna zloženca (4)
    - eno iglo (5)

- Zdravilo Humira je bistra in brezbarvna tekočina. Zdravila **NE UPORABLJAJTE**, če je tekočina motna, obarvana ali vsebuje kosmiče ali delce.

2) Priprava odmerka zdravila Humira za injiciranje

Splošno ravnanje: **NE ZAVRZITE** nobenega uporabljenega dela, dokler ne dokončate injiciranja.

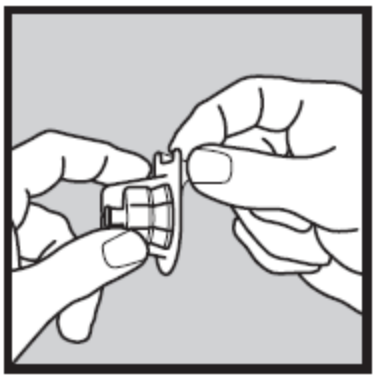
- Pripravite iglo: delno odprite njeno ovojnino tako, da ga odlepite od konca, ki je najbližji rumenemu konektorju za brizgo. Odlepite ovojnino ravno toliko, da odkrijete rumeni konektor za brizgo.
  Odložite ovojnino s prozorno stranjo obrnjeno navzgor.



- Odstranite belo plastično zaporko z viale, da bo viden zgornji del zamaška viale.

- Uporabite enega od alkoholnih zložencev in z njim obrišite zamašek viale. Potem, ko ste zamašek viale obrisali z alkoholnim zložencem, se zamaška **NE DOTIKAJTE**.

- Odlepite prekrivno folijo z ovojnine adapterja za vialo, vendar adapterja ne vzemite ven.

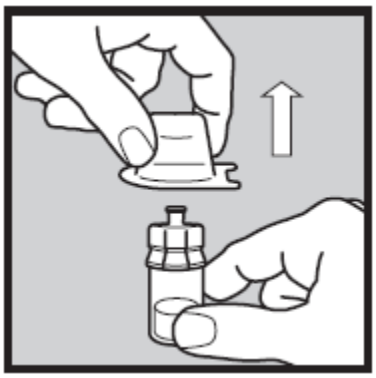


- Držite vialo tako, da je zamašek viale obrnjen navzgor.

- Medtem ko je adapter za vialo še v prozorni ovojnini, ga namestite na pokrovček viale. Namestite ga tako, da ga potiskate navzdol, dokler se ne zaskoči na mestu.

- Ko ste prepričani, da je adapter nameščen na vialo, z njega snemite njegovo ovojnino.

- Previdno odložite vialo z nameščenim adapterjem na čisto delovno površino. Pazite, da se ne prevrne. **NE DOTIKAJTE** se adapterja za vialo.



- Pripravite brizgo: delno odprite njeno ovojnino tako, da jo odlepite od konca, ki je najbližji belemu nosilcu bata.

- Odlepite ovojnino ravno toliko, da odkrijete beli nosilec bata, vendar brizge ne vzemite iz ovojnine.

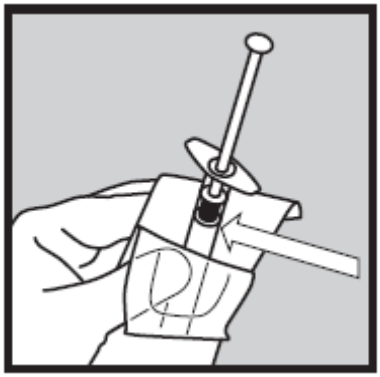
- Držite ovojnino brizge in **POČASI** potegnite beli nosilec bata ven, tako da je 0,1 ml preko predpisanega odmerka (Če je npr. predpisani odmerek 0,5 ml, potegnite beli nosilec bata do 0,6 ml). Ne glede na predpisani odmerek pa nosilca bata **NIKOLI** ne potegnite preko položaja 0,9 ml.

- Količino boste nastavili na predpisani odmerek v poznejšem koraku.

- **NE POTEGNITE** belega nosilca bata popolnoma iz brizge.

OPOMBA:

Če beli nosilec bata potegnete popolnoma iz brizge, brizgo zavrzite in se z dobaviteljem zdravila Humira dogovorite za njeno nadomestitev. **NE POSKUŠAJTE** belega nosilca bata vstaviti nazaj noter.

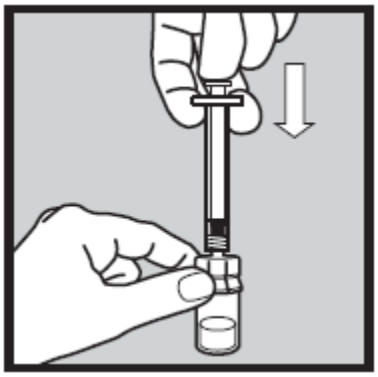


Odmerek + 0,1 ml

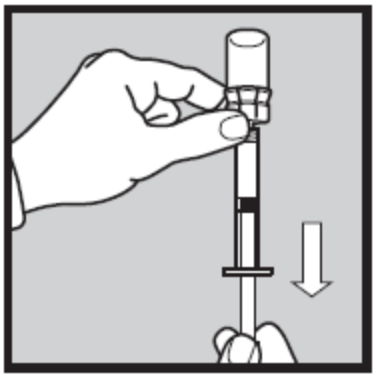
- **NE UPORABITE** belega nosilca bata, da bi brizgo potegnili iz ovojnine. Primite brizgo na delu z merilom (graduiranem delu) in jo vzemite iz ovojnine. Brizge nikoli **NE ODLOŽITE**.

- Medtem ko trdno držite adapter za vialo, vstavite konico brizge v adapter za vialo in z eno roko brizgo zasučite v smeri urnega kazalca, dokler ni trdno nameščena. **NE PRIVIJTE** je preveč.

- Medtem ko držite vialo, potisnite beli nosilec bata do konca dol. Ta korak je pomemben, da boste dobili pravilen odmerek. Držite beli nosilec bata in obrnite vialo in brizgo tako, da je viala zgoraj.



- **POČASI** potegnite beli nosilec bata ven, do 0,1 ml preko predpisanega odmerka. To je pomembno, da boste dobili pravilen odmerek. Količino boste nastavili na predpisani odmerek v 4. koraku, Priprava odmerka. Če je predpisani odmerek 0,5 ml, potegnite beli nosilec bata ven do 0,6 ml. Videli boste, kako tekoče zdravilo iz viale prehaja v brizgo.



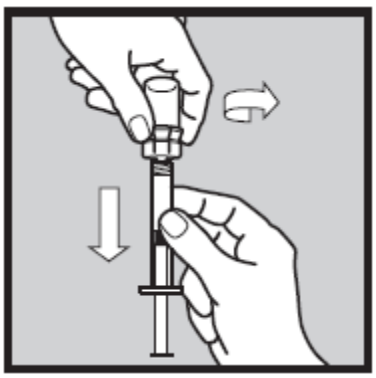
- Potisnite beli nosilec bata do konca nazaj, da boste tekoče zdravilo potisnili nazaj v vialo. Znova **POČASI** potegnite beli nosilec bata ven, tako da je 0,1 ml preko predpisanega odmerka; to je pomembno, da boste dobili pravilen odmerek in da boste preprečili zračne mehurčke ali zračne presledke v tekočem zdravilu. Količino boste nastavili na predpisani odmerek v 4. koraku, Priprava odmerka.

- Če v tekočem zdravilu v brizgi opazite preostale zračne mehurčke ali zračne presledke, lahko ta postopek do 3-krat ponovite. Brizge **NE STRESAJTE**.

OPOMBA:

Če beli nosilec bata potegnete popolnoma iz brizge, brizgo zavrzite in se z dobaviteljem zdravila Humira dogovorite za njeno nadomestitev. **NE POSKUŠAJTE** belega nosilca bata vstaviti nazaj noter.

- Medtem brizgo še vedno držite na delu z merilom in pokonci, odstranite adapter za vialo in vialo tako, da z drugo roko adapter za vialo zasučete z brizge. Poskrbite, da boste adapter za vialo in vialo sneli z brizge. **NE DOTIKAJTE** se konice brizge.



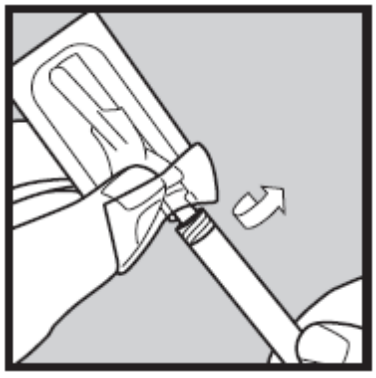
- Če opazite velik zračni mehurček ali zračni presledek pri konici brizge, **POČASI** potisnite beli nosilec bata v brizgo, dokler ne začne tekočina vstopati v konico brizge. **NE POTISNITE** belega nosilca bata preko položaja za odmerek.

- Če je npr. predpisani odmerek 0,5 ml, **NE POTISNITE** belega nosilca bata čez položaj 0,5 ml.

- Preverite, ali je preostala količina tekočine v brizgi vsaj tolikšna, kot je količina predpisanega odmerka. Če je preostala količina manjša od količine predpisanega odmerka, brizge, **NE UPORABITE** in se posvetujte s svojim zdravnikom.

- S prosto roko primite pakiranje igle, in sicer tako, da rumeni konektor za brizgo gleda navzdol.

- Držite brizgo pokonci, vstavite konico igle v rumeni konektor za iglo in zasučite brizgo, kot kaže puščica na sliki, dokler ni trdno nameščena. Igla je zdaj nameščena na brizgo.

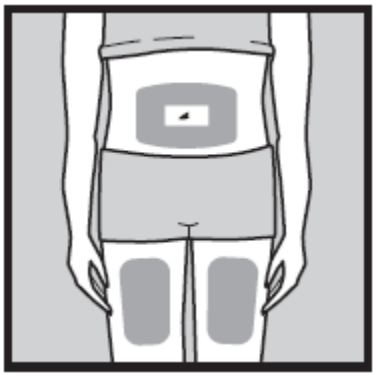


- Snemite ovojnino igle, vendar **NE ODSTRANITE** prozornega pokrovčka igle.
- Položite brizgo na čisto delovno površino. Takoj nadaljujte s pripravo mesta za injiciranje in pripravo odmerka.

3) Izbira in priprava injekcijskega mesta zdravila Humira

- Izberite mesto na stegnu ali trebuhu. **NE UPORABITE** istega mesta kot ste ga uporabili za zadnje injiciranje

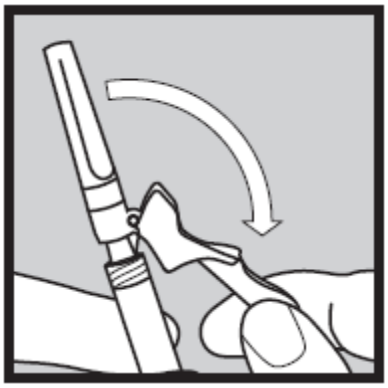
- Novo mesto injiciranja mora biti najmanj 3 cm stran od mesta zadnjega injiciranja.



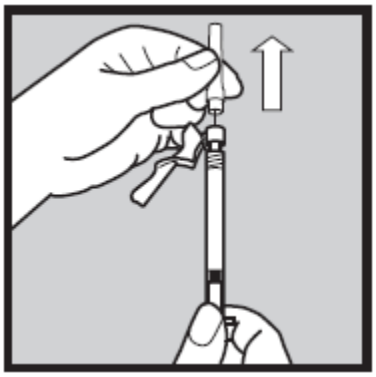
- **NE INJICIRAJTE** v pordelo, podpluto ali zatrdelo kožo. Te spremembe lahko pomenijo okužbo, zato morate kontaktirati zdravnika.
- Za zmanjšanje možnosti okužbe obrišite injekcijsko mesto s priloženim alkoholnim zložencem. Predela se pred injiciranjem **NE DOTIKAJTE** več.

4) Priprava odmerka

- Primite brizgo tako, da je igla obrnjena navzgor.
- Z drugo roko obrnite rožnati pokrovček igle dol proti brizgi.



- Odstranite prozorni pokrovček igle tako, da ga z drugo roko potegnete naravnost navzgor.



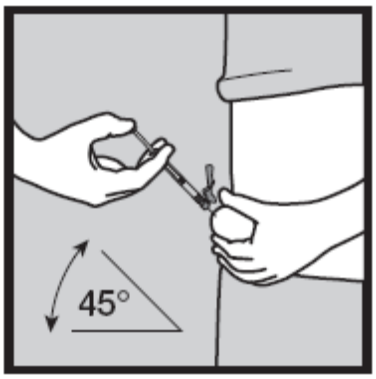
- Igla je čista.
- Igle se **NE DOTIKAJTE**.
- Potem, ko ste sneli prozorni pokrovček igle, brizge nikoli **NE ODLOŽITE**.
- **NE POSKUŠAJTE** prozornega pokrovčka igle znova namestiti na iglo.

- Držite brizgo na ravni oči in z iglo obrnjeno navzgor, da boste jasno videli količino. Pazite, da si tekočega zdravila ne brizgnete v oko.
- Ponovno preverite predpisano količino zdravila.

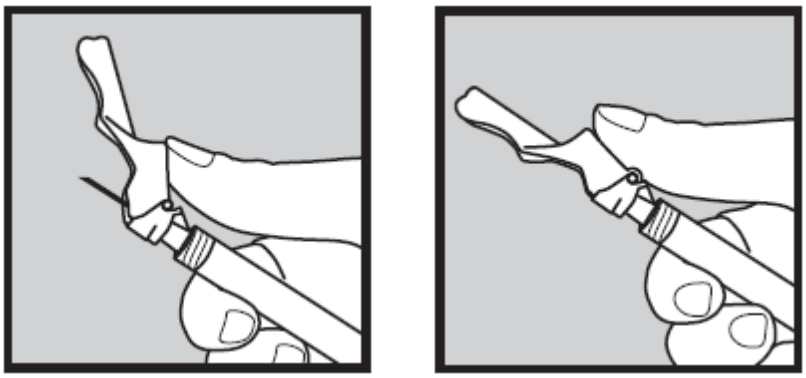
- Beli nosilec bata previdno potiskajte v brizgo, dokler brizga ne vsebuje predpisane količine tekočine. Med pritiskanjem belega nosilca bata lahko iz igle steče odvečna tekočina. **NE BRIŠITE** je z igle ali brizge.

5) Injiciranje zdravila Humira

- S prosto roko obzirno primite očiščeni predel kože in ga trdno držite.
- Z drugo roko držite brizgo pod kotom 45 stopinj na kožo.
- S hitrim, kratkim gibom iglo v celoti zabodite v kožo.
- Spustite kožo v roki.
- Potisnite beli nosilec bata, da boste injicirali tekoče zdravilo, dokler ne bo brizga prazna.
- Ko je brizga prazna, iglo potegnite iz kože. Pri tem pazite, da jo boste izvlekli pod enakim kotom, pod katerim ste jo zabodli.



- Previdno obrnite rožnati pokrovček igle gor, čez iglo, da se zaskoči na mesto, in položite brizgo z iglo na delovno površino. **NE NAMEŠČAJTE** prozornega pokrovčka igle nazaj na iglo.



- S koščkom gaze 10 sekund pritiskajte na injekcijsko mesto. Pojavi se lahko neznatna krvavitev. Injekcijskega mesta **NE DRGNITE**. Če želite, lahko uporabite obliž.

6) Kako zavreči ostanke

- Potrebovali boste poseben vsebnik za odpadke, kot je vsebnik za ostre predmete ali, kot so vam naročili medicinska sestra, zdravnik ali farmacevt.
- Odložite brizgo z iglo, vialo in adapter za vialo v poseben vsebnik za ostre predmete. **NE ODLAGAJTE** jih v običajen koš za odpadke.
- Brizge, igle, viale in adapterja za vialo **NE SMETE** nikoli ponovno uporabiti.
- Ta poseben vsebnik shranjujte ves čas nedosegljivo otrokom.
- Zavrzite vse ostale enote zdravila v običajen koš za odpadke.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Humira, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate večjo količino zdravila Humira tekočine ali če injicirate zdravilo Humira pogosteje, kot vam je naročil zdravnik, se morate posvetovati z njim in mu povedati, da je vaš otrok uporabil večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino ali vialo zdravila, tudi če je prazna.

Če ste uporabili manjši odmerek zdravila Humira, kot bi morali

Če pomotoma injicirate manjši odmerek zdravila Humira, ali če zdravilo Humira injicirate manj pogosto, kot vam je naročil otrokov zdravnik, se morate posvetovati z njim ali s farmacevtom in mu povedati, da je otrok dobil manjši odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino ali vialo zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Humira

Če pozabite dati vašemu otroku injekcijo zdravila Humira, mu morate odmerek zdravila Humira injicirati, čim se spomnite. Nato dajte vašemu otroku naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku, če ne bi pozabili odmerka.

Če je vaš otrok prenehal uporabljati zdravilo Humira

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Humira, se morate posvetovati z otrokovim zdravnikom. Simptomi vašega otroka se lahko po prekinitvi zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Humira.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog;

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli,
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo zdravila Humira:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico),
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- mišičnoskeletna bolečina.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- stisnenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje očesne veke in otekanje oči;
- vrtoglavica;
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom;
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;

- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem;
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- oportunistične okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužbe oči;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak;
- rak, ki zajame limfni sistem;
- melanom;
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo ali limfne vozle (najpogosteje kot pojav sarkoidoze);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- kap;
- nevropatija;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter;
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- hude alergijske reakcije s šokom;
- multipla skleroza;

- bolezni živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija;
- hepatitis;
- reaktivcija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);
- edem obraza povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri zdravilu Humira, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih.
Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če vaš otrok dobi katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Humira

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli poleg oznake "Uporabno do".

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Humira

Učinkovina je adalimumab.
Druge sestavine zdravila so manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbat 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Humira in vsebina pakiranja

Zdravilo Humira 40 mg raztopina za injiciranje v vialah je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Viala z zdravilom Humira je steklena viala, ki vsebuje raztopino adalimumaba. Eno pakiranje vsebuje 2 škatli, ena škatla pa vsebuje 1 vialo, prazno sterilno injekcijsko brizgo, 1 iglo, 1 adapter za vialo in 2 alkoholna zloženca.

Zdravilo Humira je lahko na voljo tudi kot viala, napolnjena injekcijska brizga in/ali napolnjen injekcijski peresnik.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Proizvajalec

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

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

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

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

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

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

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

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

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

Če želite poslušati ali zaprositi za kopijo tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem posnetku>, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo za uporabo

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Humira in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico za bolnika imejte pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Humira
3. Kako uporabljati zdravilo Humira
4. Možni neželeni učinki
5 Shranjevanje zdravila Humira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Humira vsebuje učinkovino adalimumab.

Zdravilo Humira je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, opisanih spodaj:
- revmatoidni artritis,
- poliartikularni juvenilni idiopatski artritis,
- artritis, povezan z entezitisom,
- ankilozirajoči spondilitis,
- aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatični artritis,
- luskavica (psoriaza),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova bolezen,
- ulcerozni kolitis in
- neinfekcijski uveitis

Učinkovina v zdravilu Humira, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF zdravilo Humira zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

<u>Revmatoidni artritis</u>

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili zdravilo Humira.

Zdravilo Humira je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Dokazano je, da zdravilo Humira upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Humira ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Humira dobivate samo.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom sta vnetni bolezni.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 2 do 17 let, in artritisa, povezanega z entezitisom, pri otrocih in mladostnikih starih od 6 do 17 let. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom dobili zdravilo Humira.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Humira.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetje sklepov, povezano s kožno luskavico.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Humira dokazano upočasni napredovanje prizadetosti sklepnih hrustancev in kosti, ki jo povzroči bolezen, in izboljša telesno delovanje.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri odraslih in otrocih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice (psoriaze) v plakih pri odraslih. Zdravilo Humira se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozliče) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Humira lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzivali, boste dobili zdravilo Humira.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let. Zdravilo Humira je namenjeno za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Humira.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let. Če imate ulcerozni kolitis, boste morda najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni.

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Humira deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Humira

Ne uporabljajte zdravila Humira

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

- če imate hudo okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Humira se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

- Če doživite alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Humira ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Humira posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

- Med zdravljenjem z zdravilom Humira se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate okvarjeno delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali druge oportunistične okužbe, in sepso, in so lahko v redkih primerih smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Humira.

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni kartici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če je vaš otrok prejel preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

- Zdravniku morate povedati, če živite na območju ali potujete v predele, kjer so endemične glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.

- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Zdravnik vašega otroka mora vašega otroka testirati na HBV. Zdravilo Humira lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo tega virusa. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Humira. Vi sami in vaš zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom Humira. Pomembno je, da poveste svojemu zdravniku, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Humira. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Humira.

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen, kot je multipla skleroza, bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate oziroma tudi še nadalje dobivate zdravilo Humira.

Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Humira ne sme uporabljati. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče. Če ste prejemali zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Humira, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. On se bo odločil, ali lahko dobivate zdravilo Humira.

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali zdravilo Humira ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (vrsto raka, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (vrsto raka, ki prizadene kri in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Humira, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Humira, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če vaš otrok prejema azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Humira. Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.

- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Humira povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Humira opravi vsa potrebna cepljenja.
- Zdravila Humira ne smete dati otroku s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, če je star manj kot 2 leti.

Druga zdravila in zdravilo Humira

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Humira se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Humira ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Humira se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala zdravilo Humira med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki zdravila Humira niso jemale.
- Zdravilo Humira se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejemate zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo (za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Humira ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Humira se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo Humira vsebuje natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,8 ml odmerku, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

3. Kako uporabljati zdravilo Humira

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Humira, če potrebujete drugačen odmerek.

<u>Odrasli z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis</u>

Zdravilo Humira se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis in za bolnike s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Humira nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Humira dobivate samo.

Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Humira ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 40 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli z artritisom, povezanim z entezitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 40 mg vsak drugi teden.

Odrasli z luskavico

Običajni začetni odmerek za odrasle z luskavico (psoriazo) je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila Humira tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Glede na vaš odziv vam bo zdravnik lahko povečal odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z luskavico v plakih

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Humira je začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Humira je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Odrasli s hidradenitis suppurativa

Običajni začetni odmerek je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam bo predpisal zdravnik. Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Mladostniki s hidradenitis suppurativa stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeno odmerjanje zdravila Humira je začetni odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Če odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Odrasli s Crohnovo boleznijo

Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) na začetku, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije na dan ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje in potem 40 mg vsak drugi teden. Odvisno od vašega odziva lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki s Crohnovo boleznijo

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašega otroka predpiše začetni odmerek 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden. Glede na odziv vašega otroka mu lahko njegov zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni začetni odmerek je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašemu otroku predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden. Glede na odziv vašega otroka mu lahko njegov zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Odrasli z ulceroznim kolitisom

Običajni odmerek zdravila Humira pri odraslih z ulceroznim kolitisom je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored) 0. teden in 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) 2. teden, nato pa 40 mg vsak drugi teden. Glede na vaš odziv lahko zdravnik poveča odmerek na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z ulceroznim kolitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni odmerek zdravila Humira je začetnih 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) ter nato 40 mg (v obliki ene 40 mg injekcije) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Humira je začetnih 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) ter nato 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.

Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Odrasli z neinfekcijskim uveitisom

Običajni začetni odmerek za odrasle z neinfekcijskim uveitisom je 80 mg (kot dve injekciji v enem dnevu), čemur sledi odmerek 40 mg, ki se ga daje vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Humira morate nadaljevati tako dolgo kot vam je naročil zdravnik.

V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Humira. Zdravilo Humira se lahko daje tudi samo.

Otroci in mladostniki s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, starejši od 2 let

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg

Običajni odmerek zdravila Humira je 20 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Humira je 40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Humira se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

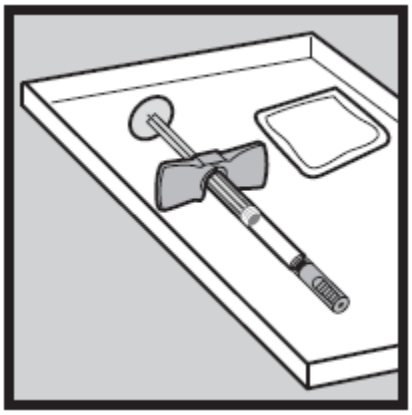
Navodila za pripravo in injiciranje zdravila Humira

Spodnja navodila pojasnjujejo, kako injicirati zdravilo Humira. Navodila natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom. Zdravnik ali njegovo osebje vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami. Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije. Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, npr. svojec ali prijatelj.

Raztopine ne smete v isti brizgi ali viali mešati z nobenim drugim zdravilom.

1) Priprava

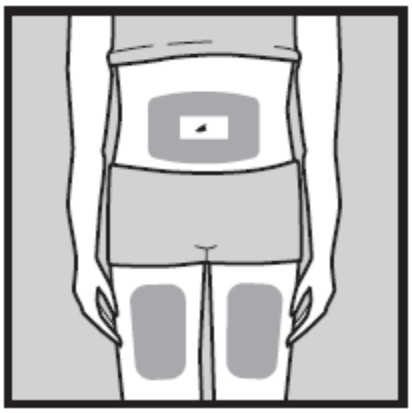
- Dobro si umijte roke.
- Na čisto površino pripravite naslednje:
    - eno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Humira za injiciranje
    - en alkoholni zloženec



- Preverite datum izteka roka uporabnosti na brizgi. Zdravila ne uporabljajte po preteku navedenega meseca in leta.

2) Izbira in priprava injekcijskega mesta

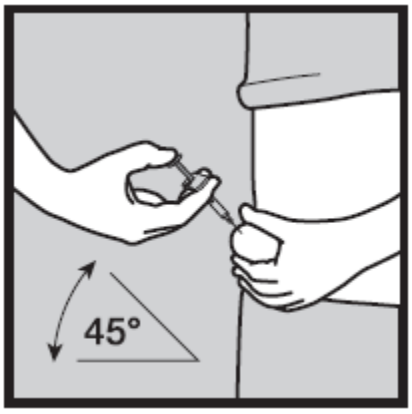
- Izberite mesto na stegnu ali trebuhu.



- Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije.
    - Ne injicirajte v pordelo, podpluto ali zatrdelo kožo. Te spremembe lahko pomenijo okužbo.
    - S krožnim gibom obrišite injekcijsko mesto s priloženim alkoholnim zložencem.
    - Predela se pred injiciranjem ne dotikajte več.

3) Injiciranje zdravila Humira

- Brizge NE STRESAJTE.
- Odstranite pokrovček z igle na brizgi; pazite, da se igle pri tem ne dotaknete in da se z njo česa ne dotaknete.
- Z eno roko obzirno primite očiščeni predel kože in ga trdno držite.



- Z drugo roko držite brizgo pod kotom 45 stopinj na kožo, z užlebljenim delom obrnjenim navzgor.
- S hitrim, kratkim gibom iglo v celoti zabodite v kožo.
- Spustite kožo s prvo roko.
- Potisnite bat, da boste injicirali raztopino – za izpraznitev brizge utegne biti potrebnih od 2 do 5 sekund.
- Ko je brizga prazna, iglo potegnite iz kože. Pri tem pazite, da jo boste držali pod enakim kotom, pod katerim ste jo zabodli.
- S palcem ali koščkom gaze 10 sekund pritiskajte na injekcijsko mesto. Pojavi se lahko neznatna krvavitev. Injekcijskega mesta ne drgnite. Če želite, lahko uporabite obliž.

4) Kako zavreči ostanke

- Brizge z zdravilom Humira **NIKDAR** ne smete ponovno uporabiti. **NIKDAR** ne nameščajte pokrovčka nazaj na iglo.
- Po injiciranju zdravila Humira porabljeno brizgo takoj zavrzite v poseben vsebnik, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- Ta vsebnik shranjujte nedosegljivo otrokom.

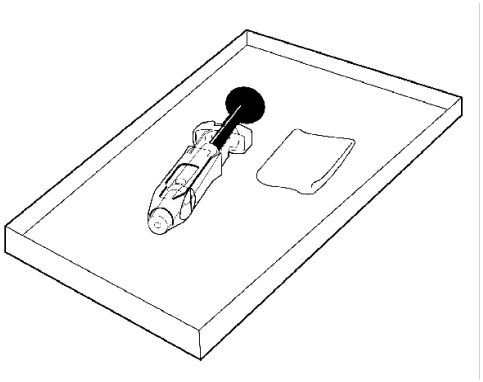
Navodila za pripravo in injiciranje zdravila Humira

Spodnja navodila pojasnjujejo, kako injicirati zdravilo Humira. Navodila natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom. Zdravnik ali njegovo osebje vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami. Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije. Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, npr. svojec ali prijatelj.

Raztopine ne smete v isti brizgi ali viali mešati z nobenim drugim zdravilom.

1) Priprava

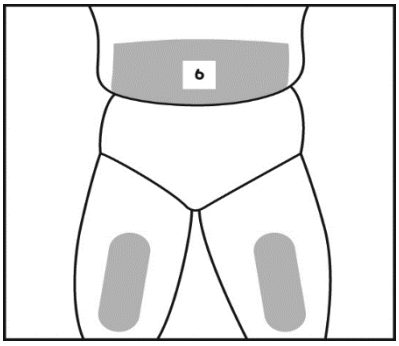
- Dobro si umijte roke.
- Na čisto površino pripravite naslednje:
    - eno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Humira za injiciranje
    - en alkoholni zloženec



- Preverite datum izteka roka uporabnosti na brizgi. Zdravila ne uporabljajte po preteku navedenega meseca in leta.

2) Izbira in priprava injekcijskega mesta

- Izberite mesto na stegnu ali trebuhu.



- Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije.
  - Ne injicirajte v pordelo, podpluto ali zatrdelo kožo. Te spremembe lahko pomenijo okužbo.
  - S krožnim gibom obrišite injekcijsko mesto s priloženim alkoholnim zložencem.
  - Predela se pred injiciranjem ne dotikajte več.

3) Injiciranje zdravila Humira

- Brizge NE STRESAJTE.
- Odstranite pokrovček z igle na brizgi; pazite, da se igle pri tem ne dotaknete in da se z njo česa ne dotaknete.
- Z eno roko obzirno primite očiščeni predel kože in ga trdno držite.

- Z drugo roko držite brizgo pod kotom 45 stopinj na kožo, z užlebljenim delom obrnjenim navzgor.
- S hitrim, kratkim gibom iglo v celoti zabodite v kožo.
- Spustite kožo s prvo roko.
- Potisnite bat, da boste injicirali raztopino – za izpraznitev brizge utegne biti potrebnih od 2 do 5 sekund.
- Ko je brizga prazna, iglo potegnite iz kože. Pri tem pazite, da jo boste držali pod enakim kotom, pod katerim ste jo zabodli.
- Z eno roko držite brizgo, z drugo pa potegnite zunanji ščitnik čez razgaljeno iglo, dokler se ne zaskoči.
- S palcem ali koščkom gaze 10 sekund pritiskajte na injekcijsko mesto. Pojavi se lahko neznatna krvavitev. Injekcijskega mesta ne drgnite. Če želite, lahko uporabite obliž.

4) Kako zavreči ostanke

- Brizge z zdravilom Humira **NIKDAR** ne smete ponovno uporabiti. **NIKDAR** ne nameščajte pokrovčka nazaj na iglo.
- Po injiciranju zdravila Humira porabljeno brizgo takoj zavrzite v poseben vsebnik, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- Ta vsebnik shranjujte nedosegljivo otrokom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Humira, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Humira pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z njim ali s farmacevtom in mu povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabilli uporabiti zdravilo Humira

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Humira injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Humira

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Humira, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prekinitvi zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Humira.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;

- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid:
- šibkost rok ali nog;
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli;
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo zdravila Humira:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- mišičnoskeletna bolečina.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- stisnenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;
- vnetje oči;
- vnetje veke in otekanje oči;
- vrtoglavica;
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom;
- kašelj;
- astma;

- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem;
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- slabše celjenje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- oportunistične okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak;
- rak, ki zajame limfni sistem;
- melanom;
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot sarkoidoze);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija;
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);
- plevralna efuzija (nenormalno nabiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter;
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;

- neobičajen razpad mišic;
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- huda alergijska reakcija s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija;
- hepatitis;
- reaktivcija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);
- edem obraza povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetje kožnega izpuščaja);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri zdravilu Humira, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih.
Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;

- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Humira

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli poleg oznake “Uporabno do”.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Humira hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 14 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate brizgo porabiti v 14 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bila brizga vzeta iz hladilnika in datum, po katerem jo je potrebno zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Humira

Učinkovina je adalimumab.
Druge sestavine zdravila so manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbat 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Humira in vsebina pakiranja

Zdravilo Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Napolnjena injekcijska brizga je steklena brizga, ki vsebuje raztopino adalimumaba.
Eno pakiranje vsebuje 1, 2, 4 oz. 6 napolnjenih injekcijskih brizg za bolnikovo uporabo z 1, 2, 4 oz. 6 alkoholnimi zloženci. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v viali, napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Proizvajalec

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

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

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

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

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

Če želite poslušati ali zaprositi za kopijo tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem posnetku>, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo za uporabo

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Humira in med zdravljenjem z njim. To opozorilno kartico za bolnika imejte pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu (glejte poglavje 4).

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Humira
3. Kako uporabljati zdravilo Humira
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Humira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Humira vsebuje učinkovino adalimumab.

Zdravilo Humira je namenjeno za zdravljenje vnetnih bolezni, opisanih spodaj:
- revmatoidni artritis,
- poliartikularni juvenilni idiopatski artritis,
- artritis, povezan z entezitisom,
- ankilozirajoči spondilitis,
- aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis,
- psoriatični artritis,
- luskavica (psoriaza),
- hidradenitis suppurativa,
- Crohnova bolezen,
- ulcerozni kolitis in
- neinfekcijski uveitis

Učinkovina v zdravilu Humira, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF zdravilo Humira zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

<u>Revmatoidni artritis</u>

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri odraslih. Če imate zmeren do hud aktiven revmatoidni artritis, boste morda najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje revmatoidnega artritisa dobili zdravilo Humira.

Zdravilo Humira je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Dokazano je, da zdravilo Humira upočasni okvaro sklepnega hrustanca in kosti, ki jo povzroča ta bolezen in izboljšuje telesno delovanje.

Zdravilo Humira ponavadi uporabljamo z metotreksatom. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Humira dobivate samo.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis in artritis, povezan z entezitisom sta vnetni bolezni.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri otrocih in mladostnikih, starih 2 do 17 let in artritisa, povezanega z entezitisom pri otrocih in mladostnikih starih od 6 do 17 let. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali artritisa, povezanega z entezitisom dobili zdravilo Humira.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Če imate ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov bolezni dobili zdravilo Humira.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetje sklepov, povezano s kožno luskavico.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Humira dokazano upočasni napredovanje prizadetosti sklepnih hrustancev in kosti, ki jo povzroči bolezen, in izboljša telesno delovanje.

Luskavica (psoriaza) v plakih pri odraslih in otrocih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče. Domneva se, da luskavico povzroči motnja v delovanju imunskega sistema, ki ima za posledico povečano nastajanje kožnih celic.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje zmerne do hude luskavice pri odraslih. Zdravilo Humira se uporablja tudi za zdravljenje hude luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozliče) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje hidradenitis suppurativa pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let. Zdravilo Humira lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih imate. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzivali, boste dobili zdravilo Humira.

Crohnova bolezen pri odraslih in otrocih

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje Crohnove bolezni pri odraslih in otrocih, starih 6 do 17 letČe imate Crohnovo bolezen, boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zmanjšanje znakov in simptomov Crohnove bolezni dobili zdravilo Humira.

Ulcerozni kolitis pri odraslih in otrocih

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in otrocih, starih od 6 do 17 let. Če imate ulcerozni kolitis, boste morda najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira za zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni.

Neinfekcijski uveitis pri odraslih in otrocih

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Humira deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Humira

Ne uporabljajte zdravila Humira

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

- če imate hudo okužbo, vključno z aktivno tuberkulozo (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, npr. zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Humira se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Če doživite alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Humira ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno ali omejeno okužbo (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Humira posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

- Med zdravljenjem z zdravilom Humira se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate okvarjeno delovanje pljuč. Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije ali druge oportunistične okužbe in sepso, in so lahko v redkih primerih smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Humira.

- Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti in ustrezne preiskave (rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na opozorilni kartici. Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če je vaš otrok prejel preventivno zdravljenje za tuberkulozo. Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (trdovraten kašelj, hujšanje, brezvoljnost, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

- Zdravniku morate povedati, če živite na območju ali potujete v predele, kjer so endemične glivične okužbe, npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza.

- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druge bolezni, ki zvečujejo tveganje za okužbe.

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi se lahko nalezli HBV. Zdravnik vašega otroka mora vašega otroka testirati na HBV. Zdravilo Humira lahko pri nosilcih HBV povzroči reaktivacijo tega virusa. V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Humira. Vi sami in vaš zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko ste zdravljeni z zdravilom Humira. Pomembno je, da poveste svojemu zdravniku, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Humira. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Humira.

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen, kot je multipla skleroza, bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate zdravilo Humira. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Humira ne sme uporabljati. Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom. Za otroke je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje, če je le mogoče. Če ste prejemali zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Humira, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. Ta bo presodil, ali lahko dobivate zdravilo Humira.

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Če dobite zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, če se vam pojavljajo podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine.

- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali zdravilo Humira ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka. Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg). Če uporabljate zdravilo Humira, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Humira, opazili specifično in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom. Povejte zdravniku, če vaš otrok prejema azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Humira. Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, opazili primere nemelanomskega kožnega raka. Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.

- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

- V redkih primerih zdravljenje z zdravilom Humira povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajen nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Humira opravi vsa potrebna cepljenja.
- Zdravila Humira ne smete dati otroku s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, če je star manj kot 2 leti.

Druga zdravila in zdravilo Humira

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Humira se lahko uporablja skupaj z metotreksatom ali nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje), steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Zdravila Humira ne smete jemati z zdravili, ki vsebujejo učinkovini anakinro ali abatacept zaradi povečanega tveganja za resne okužbe. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Humira se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala zdravilo Humira med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki zdravila Humira niso jemale.
- Zdravilo Humira se lahko uporablja med dojenjem.
- Če dojite, morate dojenje med zdravljenjem z zdravilom Humira prekiniti in ne smete dojiti vsaj še 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravilaHumira. Če ste prejemali zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo (za več informacij o cepljenju glejte poglavje"Opozorila in previdnostni ukrepi").

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Humira ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Humira se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

Zdravilo Humira vsebuje natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,8 ml odmerku, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’

3. Kako uporabljati zdravilo Humira

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Humira, če potrebujete drugačen odmerek.

<u>Odrasli z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom ali aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis</u>

Zdravilo Humira se injicira pod kožo (subkutana uporaba). Običajni odmerek za odrasle z revmatoidnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis in za bolnike s psoriatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba vsak drugi teden v enkratnem odmerku.

Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Humira nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Humira dobivate samo.

Če imate revmatoidni artritis in če hkrati z zdravilom Humira ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal 40 mg adalimumaba vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden..

Otroci, mladostniki in odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 40 mg vsak drugi teden.

Otroci, mladostniki in odrasli z artritisom, povezanim z entezitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Humira je 40 mg vsak drugi teden

Odrasli z luskavico

Običajni začetni odmerek za odrasle z luskavico (psoriazo) je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), nato pa 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Nadaljevati morate z injiciranjem zdravila Humira tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Glede na vaš odziv vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z luskavico v plakih

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg

Priporočeni odmerek zdravila Humira je začetni odmerek 20 mg, ki mu sledi 20 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Priporočeni odmerek zdravila Humira je začetni odmerek 40 mg, ki mu sledi 40 mg en teden kasneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Odrasli s hidradenitis suppurativa

Običajni začetni odmerek je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Čez nadaljnja dva tedna nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik. Priporočljivo je, da na prizadetih področjih vsak dan uporabite antiseptično čistilno tekočino.

Mladostniki s hidradenitis suppurativa (stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več)

Priporočeno odmerjanje zdravila Humira je začetni odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku. Če odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Odrasli s Crohnovo boleznijo

Običajna shema odmerjanja pri Crohnovi bolezni je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) na začetku, čemur sledi 40 mg vsak drugi teden dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije na dan ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje in potem 40 mg vsak drugi teden. Odvisno od vašega odziva lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki s Crohnovo boleznijo

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni začetni odmerek je 40 mg, ki mu sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašemu otroku predpiše začetni odmerek 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden. Glede na odziv vašega otroka mu lahko njegov zdravnik poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni začetni odmerek je 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), ki mu sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik vašemu otroku predpiše začetni odmerek 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), ki mu sledi 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu), dva tedna kasneje.

Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden. Glede na odziv vašega otroka mu lahko njegov zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Odrasli z ulceroznim kolitisom

Običajno odmerjanje zdravila Humira pri odraslih z ulceroznim kolitisom je 160 mg (kot štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali kot dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva) 0. teden in 80 mg (kot dve 40 mg injekciji v enem dnevu) 2. teden, nato pa 40 mg vsak drugi teden. Glede na vaš odziv lahko zdravnik odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki z ulceroznim kolitisom

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg

Običajni odmerek zdravila Humira je začetnih 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) ter nato 40 mg (v obliki ene 40 mg injekcije) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.

Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo 40 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Humira je začetnih 160 mg (v obliki štirih 40 mg injekcij v enem dnevu ali dveh 40 mg injekcij na dan dva zaporedna dneva) ter nato 80 mg (v obliki dveh 40 mg injekcij v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.

Bolniki, ki dopolnijo 18 let, medtem ko prejemajo 80 mg vsak drugi teden, naj nadaljujejo zdravljenje s predpisanim odmerkom.

Odrasli z neinfekcijskim uveitisom

Običajni začetni odmerek za odrasle z neinfekcijskim uveitisom je 80 mg (kot dve injekciji v enem dnevu), čemur sledi odmerek 40 mg, ki se ga daje vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku. Z injiciranjem zdravila Humira morate nadaljevati tako dolgo kot vam je naročil zdravnik.

V primeru neinfekcijskega uveitisa se kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Humira. Zdravilo Humira se lahko daje tudi samo.

Otroci in mladostniki s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, starejši od 2 let

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg

Običajni odmerek zdravila Humira je 20 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več

Običajni odmerek zdravila Humira je 40 mg vsak drugi teden z metotreksatom.

Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Humira se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

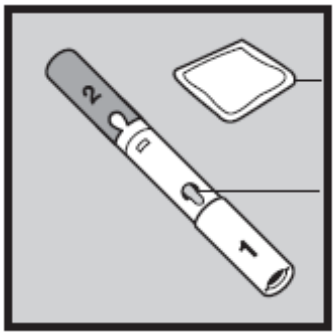
Navodila za pripravo in injiciranje zdravila Humira

Naslednja navodila pojasnjujejo, kako si injicirate zdravilo Humira z napolnjenim injekcijskim peresnikom. Navodila natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom. Zdravnik ali njegovo osebje vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami. Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije. Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, npr. svojec ali prijatelj.

Kaj moram narediti, preden si dam podkožno injekcijo zdravila Humira?

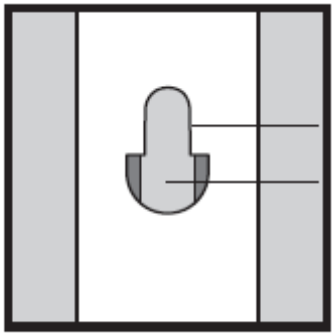
1. Dobro si umijte roke.
2. Vzemite enoodmerni ovitek z napolnjenim injekcijskim peresnikom zdravila Humira iz hladilnika.
3. Napolnjenega injekcijskega peresnika ne stresajte; pazite, da ne pade.
4. Na čisto površino pripravite naslednje:

    - en napolnjen injekcijski peresnik zdravila Humira
    - en alkoholni zloženec

	Alkoholni zloženec Okence

5. Preverite datum izteka roka uporabnosti na peresniku (Uporabno do). Zdravila ne uporabljajte po preteku navedenega meseca in leta.

6. Napolnjeni injekcijski peresnik držite tako, da bo sivi pokrovček (označen z '1') obrnjen navzgor. Skozi okenci ob strani napolnjenega peresnika preglejte raztopino zdravila Humira. Biti mora bistra in brezbarvna. Če je motna, obarvana ali vsebuje kosme ali delce, je ne smete uporabiti. Ne uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika, ki je zmrznjen ali je bil puščen izpostavljen neposredni sončni svetlobi. Siv pokrovček in škrlaten pokrovček odstranite šele **tik pred** injiciranjem.

	Okence Bistra tekočina v brizgi

Kam naj si dam injekcijo?

1. Izberite mesto na zgornjem delu stegna ali trebuha (ne v okolici popka).

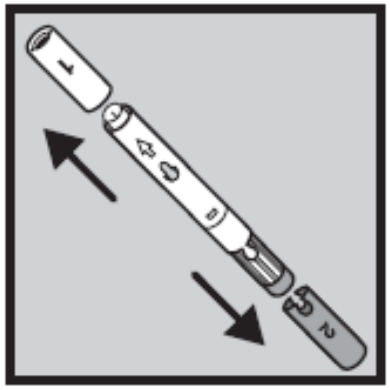
2. Mesto injiciranja vsakokrat zamenjajte, tako da se en predel ne bo razbolel. Vsako naslednjo injekcijo morate dati vsaj 3 cm od mesta prejšnje injekcije.

3. Ne injicirajte v pordelo, podpluto ali zatrdelo kožo. Te spremembe lahko pomenijo okužbo.

Kako naj si dam injekcijo?

1. S krožnim gibom obrišite kožo s priloženim alkoholnim zložencem. Tega predela se pred injiciranjem ne smete več dotakniti.

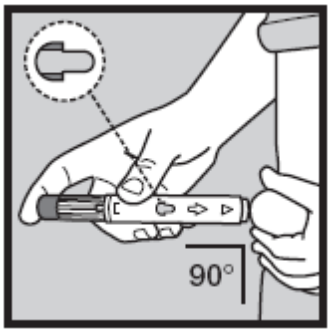
2. Siv pokrovček in škrlaten pokrovček odstranite šele **tik pred** injiciranjem. Z eno roko primite sivo telo napolnjenega injekcijskega peresnika. Roko položite na sredino peresnika, tako da ne zakrivate ne sivega pokrovčka (1) in ne škrlatnega pokrovčka (2). Primite napolnjeni injekcijski peresnik tako, da bo sivi pokrovček (1) obrnjen navzgor. Z drugo roko snemite sivi pokrovček (1), preverite, da ste s pokrovčkom vred odstranili tudi malo črno pokrivalo igle na brizgi in ga nato zavrzite. Če iz brizge pride nekaj majhnih kapljic tekočine, je to normalno. Zdaj je viden beli tulec igle. Ne poskušajte se dotakniti igle, ki je v brizgi. **NE POKRIVAJTE S POKROVČKOM**, ker lahko poškodujete iglo v notranjosti.

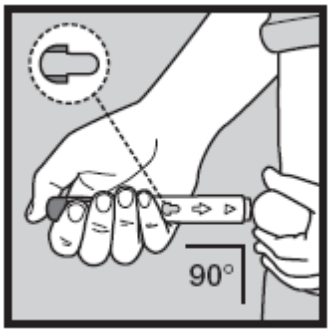


3. Snemite škrlatni varnostni pokrovček (označen z '2') naravnost dol, da se bo pokazal škrlatni sprožilni gumb. Napolnjeni injekcijski peresnik je zdaj pripravljen za uporabo. Ne pritisnite škrlatnega sprožilnega gumba, dokler peresnik ni pravilno nameščen, ker boste sicer iztisnili zdravilo. **Peresnika NE POKRIVAJTE S POKROVČKOM, ker ga pri tem lahko sprožite.**

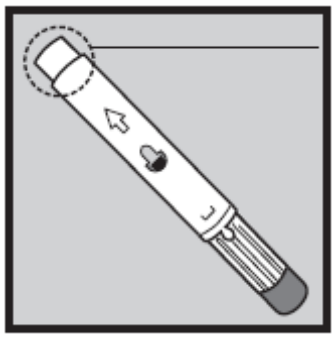
Injiciranje

1. S prosto roko obzirno primite očiščeni predel kože in ga trdno držite (glejte spodaj).
2. Namestite beli konec napolnjenega injekcijskega peresnika pravokotno (90 stopinj) na kožo, tako da boste videli okence. Normalno je, če v okencu opazite enega ali več mehurčkov.
3. Držite telo napolnjenega injekcijskega peresnika in peresnik rahlo pritisnite na mesto injiciranja (držite ga na mestu, ne da bi ga premikali).
4. Ko ste pripravljeni na začetek injiciranja (glejte spodaj), s palcem ali kazalcem enkrat pritisnite škrlatni gumb na vrhu. Ko se bo igla sprožila, boste zaslišali glasen "klik", in ob njenem vbodu boste začutili droben bodljaj.
5. Napolnjeni injekcijski peresnik še naprej pritiskajte in držite s stalnim pritiskom na mestu približno **10 sekund, da bo injiciranje popolno.** Napolnjenega injekcijskega peresnika med injiciranjem ne smete odstraniti.

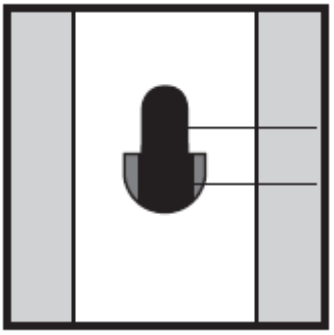




6. Med injiciranjem boste videli pomikanje rumenega kazalnika v okence. Injiciranje je končano, ko se rumeni kazalnik neha premikati. Rumeni kazalnik je del bata napolnjenega peresnika. Če se rumeni kazalnik ne prikaže v okencu, se bat ni ustrezno premaknil naprej in injiciranje ni dokončano.
7. Dvignite napolnjeni injekcijski peresnik navpično z mesta injiciranja. Beli tulec igle se bo pomaknil navzdol prek igle in se bo zaskočil nad njeno konico. Ne poskušajte se dotakniti igle. Beli tulec je nameščen zato, da prepreči dotikanje igle.



Bel tulec igle



Okence

Rumeni kazalnik viden

8. Na mestu injiciranja se lahko pojavi kapljica krvi. S kosmom vate ali koščkom gaze lahko 10 sekund pritiskate na mesto injiciranja. Mesta injiciranja ne drgnite. Če želite, lahko uporabite obliž.

Kako zavreči ostanke

- Vsak napolnjen injekcijski peresnik uporabite le za eno injiciranje. Ne enega ne drugega pokrovčka ne natikajte nazaj na napolnjeni injekcijski peresnik.
- Po injiciranju zdravila Humira takoj zavrzite odrabljeni napolnjeni injekcijski peresnik v poseben vsebnik, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.
- Ta vsebnik shranjujte nedosegljivo otrokom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Humira, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Humira pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z njim ali s farmacevtom in mu povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila napolnjenega peresenika, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Humira

Če pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Humira injicirati, čim se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Humira

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Humira, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko po prekinitvi zdravljenja povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Humira.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije;
- oteklost obraza, dlani in stopal;
- težave pri dihanju, požiranju;
- težko dihanje ob naporu ali med ležanjem ali otekanje nog.

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega:
- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem;
- občutek šibkosti ali utrujenosti;
- kašelj;
- mravljinčenje;
- omrtvelost;
- dvojni vid;
- šibkost rok ali nog;
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli;
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica.

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo zdravila Humira:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem);
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico);
- glavobol;
- bolečine v trebuhu;
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje;
- izpuščaj;
- mišičnoskeletna bolečina.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo);
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem);
- okužbe ušesa;
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom);
- okužbe reproduktivnih organov;
- okužbe sečil;
- glivične okužbe;
- okužbe sklepov;
- benigni tumorji;
- kožni rak;
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami);
- dehidracija;
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo);
- anksioznost;
- otežkočeno spanje;
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost;
- migrena;
- stisnenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah);
- motnje vida;

- vnetje oči;
- vnetje očesne veke in otekanje oči;
- vrtoglavica;
- občutek hitrega bitja srca;
- visok krvni tlak;
- zardevanje;
- hematom;
- kašelj;
- astma;
- hitro zadihanje;
- krvavitve v trebuhu;
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga);
- bolezen refluksa kisline;
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti);
- srbenje;
- srbeč izpuščaj;
- modrice;
- vnetje kože (kot je ekcem);
- lomljivost nohtov na rokah in nogah;
- povečano potenje;
- izpadanje las;
- pojav ali poslabšanje psoriaze;
- krči mišic;
- kri v urinu;
- težave z ledvicami;
- bolečine v prsih;
- edem;
- vročina;
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb;
- počasno celjenje.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- oportunistične okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen);
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom);
- okužba očesa;
- bakterijske okužbe;
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa);
- rak;
- rak, ki zajame limfni sistem;
- melanom; imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot sarkoidoza);
- vaskulitis (vnetje krvnih žil);
- tremor;
- nevropatija;
- kap;
- izguba sluha, šumenje v ušesih;
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov;
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev;
- srčni napad;
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile;
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem);
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih);

- plevralna efuzija (nenormalno zbiranje tekočine v plevralnem prostoru);
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu;
- bolečine pri požiranju;
- edem obraza;
- vnetje žolčnika, žolčni kamni;
- zamaščenost jeter;
- nočno potenje;
- brazgotinjenje;
- neobičajen razpadmišic;
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov);
- motnje spanja;
- impotenca;
- vnetja.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg);
- hude alergijske rekcije s šokom;
- multipla skleroza;
- bolezni živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa);
- srce neha črpati kri;
- pljučna fibroza (zabrazgotinjenje pljuč);
- intestinalna perforacija;
- hepatitis;
- reaktivacija hepatitisa B;
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem);
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži);
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj);
- edem obraza povezan z alergijskimi reakcijami;
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj);
- sindrom podoben lupusu;
- angioedem (lokalizirano otekanje kože);
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna);
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka);
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži;
- odpoved jeter;
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost);
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno).

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri zdravilu Humira, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih.

Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice;
- povečani lipidi v krvi;
- zvišani jetrni encimi.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice;
- nizke krvne vrednosti za trombocite;
- povečana sečna kislina v krvi;
- nenormalne krvne vrednosti za natrij;
- nizke krvne vrednosti za kalcij;
- nizke krvne vrednosti za fosfat;
- visok krvni sladkor;
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo;
- avtoprotitelesa prisotna v krvi;
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Humira

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila Humira ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatlici poleg oznake “Uporabno do”.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Humira hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 14 dni – zagotovite, da bo zaščiten pred svetlobo. Ko ga enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate peresnik porabiti v 14 dneh ali pa zavreči**, tudi če ga vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bil peresnik vzet iz hladilnika in datum, po katerem ga je potrebno zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Humira

Učinkovina je adalimumab.
Druge sestavine zdravila so manitol, citronska kislina monohidrat, natrijev citrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat, natrijev klorid, polisorbat 80, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Humira in vsebina pakiranja

Zdravilo Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Humira je peresnik sive in škrlatne barve za enkratno uporabo, ki vsebuje stekleno brizgo z zdravilom Humira. Nameščena ima dva pokrovčka – eden je siv in označen z '1', drugi pa škrlatne in označen z '2'. Na obeh straneh peresnika je okence; skozi okenci lahko vidite raztopino zdravila Humira v notranjosti brizge.

Napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Humira je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 2, 4 ali 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov. Pakiranje z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom ima priložena 2 alkoholna zloženca (1 dodatni). Pakiranja po 2,4 in 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov imajo k vsakemu napolnjenemu injekcijskemu peresniku priložen 1 alkoholni zloženec. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v viali, napolnjeni injekcijski brizgi in napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Proizvajalec

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

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 hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

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

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

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

Če želite poslušati ali zaprositi za kopijo tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem posnetku>, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo za uporabo

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Humira in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Humira
3. Kako uporabljati zdravilo Humira
4. Možni neželeni učinki
5 Shranjevanje zdravila Humira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Injiciranje zdravila Humira

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Humira vsebuje učinkovino adalimumab.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- revmatoidnega artritisa
- poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa
- artritisa, povezanega z entezitisom
- ankilozirajočega spondilitisa
- aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis
- psoriatičnega artritisa
- luskavice (psoriaze) v plakih
- hidradenitis suppurativa
- Crohnove bolezni
- ulceroznega kolitisa
- neinfekcijskega uveitisa

Učinkovina v zdravilu Humira, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF zdravilo Humira zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Zdravilo Humira je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Humira lahko upočasni okvaro sklepov, ki jo povzroča ta vnetna bolezen, in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibljejo.

Vaš zdravnik bo odločil, ali je potrebno zdravilo Humira uporabljati z metotreksatom ali samo.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje dobili zdravilo Humira.

Vaš zdravnik bo odločil, ali je potrebno zdravilo Humira uporabljati z metotreksatom ali samo.

Artritis, povezan z entezitisom

Artritis, povezan z entezitisom je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se tetive prirastejo na kost.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih od 6. leta starosti. Morda boste naprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali, boste za zdravljenje dobili zdravilo Humira.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje hudega ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki je običajno povezana s kožno luskavico.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Humira lahko upočasni napredovanje prizadetosti sklepov, ki jo povzroča bolezen, in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibljejo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira

Luskavica (psoriaza) v plakih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- zmerne do hude kronične luskavice pri odraslih in
- hude kronične luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozliče) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let .

Zdravilo Humira lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih povzroča ta bolezen. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri odraslih in
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje:
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Neinfekcijski uveitis

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Humira deluje tako, da zmanjša tako vnetje.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Humira

Ne uporabljajte zdravila Humira

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

- če imate aktivno tuberkulozo ali druge resne okužbe (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, na primer zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Humira se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

<u>Alergijske reakcije</u>

- Če se pri vas pojavijo alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Humira ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

<u>Okužbe</u>

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno okužbo ali okužbo v enem delu telesa (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Humira posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, vprašajte svojega zdravnika.

- Med zdravljenjem z zdravilom Humira se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate težave s pljuči. Te okužbe so lahko resne in vključujejo:
    - tuberkulozo
    - okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije
    - hudo okužbo krvi (sepso)

V redkih primerih so lahko te okužbe smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik vam bo morda povedal, da za nekaj časa prenehate z uporabo zdravila Humira.

- Zdravniku povejte, če živite na območju ali potujete v regije, kjer so glivične okužbe (npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza) zelo pogoste.

- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Humira. Vi in vaš zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko se zdravite z zdravilom Humira. Pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

Tuberkuloza

- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kadarkoli imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki jo je imel. Če imate aktivno tuberkulozo, ne uporabljajte zdravila Humira.

    - Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno, vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti, in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilni kartici za bolnika**.
    - Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste prejeli zdravljenje za preprečevanje tuberkuloze.
    - Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (npr. kašelj, ki ne preneha, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Hepatitis B

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi lahko dobili HBV.
    - Zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Humira lahko pri nosilcih HBV povzroči, da virus znova postane aktiven.
    - V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.

Kirurški ali dentalni poseg

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Humira. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Humira.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate zdravilo Humira. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepljenja

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Humira ne sme uporabljati.

    - Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
    - Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja za njihovo starost v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje.
    - Če ste prejemali zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku zdravila Humira, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Težave s srcem

- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Humira, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resnejše težave s srcem. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. On bo odločil, ali lahko prejemate zdravilo Humira.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine. Če se pri vas pojavi zvišana telesna temperatura, ki ne mine, če se vam pojavljajo blage podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, takoj pokličite svojega zdravnika.

Rak

- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali zdravilo Humira ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka.
    - Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg).
    - Če uporabljate zdravilo Humira, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Humira, opazili redko in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.
    - Povejte zdravniku, če jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Humira.
    - Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka.
    - Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.

- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Avtoimunska bolezen

- V redkih primerih zdravljenje z zdravilom Humira lahko povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajajoč nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Humira opravi vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Humira

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zaradi povečanega tveganja pojava resnih okužb zdravila Humira ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine:
- anakinro
- abatacept.

Zdravilo Humira se lahko uporablja skupaj z:
- metotreksatom
- nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje)
- steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Humira se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala zdravilo Humira med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki zdravila Humira niso jemale.
- Zdravilo Humira se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejmete zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Humira ima lahko majhen vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Humira se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

3. Kako uporabljati zdravilo Humira

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Humira za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Humira, če boste potrebovali drugačen odmerek.

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	40 mg vsak drugi teden	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Humira nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Humira dobivate samo. Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Humira ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal zdravilo Humira 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Navedba ni smiselna.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Navedba ni smiselna.

Artritis, povezan z entezitisom		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Navedba ni smiselna.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Navedba ni smiselna.

Luskavica (psoriaza) v plakih		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če odziv ne bo ustrezen, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Prvi odmerek je 40 mg, kateremu sledi 40 mg en teden kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Navedba ni smiselna.

Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	Prvi odmerek je 20 mg, kateremu sledi 20 mg en teden kasneje. Nato je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Navedba ni smiselna

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg odmerek (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Po nadaljnjih dveh tednih nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.
Mladostniki, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, vam bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše prvi odmerek 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 40 mg, čemur sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik lahko poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna pozneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Humira v svojem običajnem odmerku.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna pozneje. Nato je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Humira v svojem običajnem odmerku.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, se lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Humira. Zdravilo Humira se lahko daje tudi samo.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Zdravnik vam lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Humira v kombinaciji z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik vam lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Humira v kombinaciji z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Humira se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o tem, kako injicirati zdravilo Humira so navedena v poglavju 7 'Injiciranje zdravila Humira'.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Humira, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Humira pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in jima povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Humira

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Humira injicirati, takoj ko se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Humira

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Humira, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko povrnejo, če prenehate jemati zdravilo Humira.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Humira.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije
- oteklost obraza, dlani in stopal
- težave pri dihanju, požiranju
- težko dihanje ob telesni dejavnosti ali med ležanjem ali otekanje nog

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem
- občutek šibkosti ali utrujenosti
- kašelj
- mravljinčenje
- omrtvelost
- dvojni vid
- šibkost rok ali nog
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo zdravila Humira.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem)
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico)
- glavobol
- bolečine v trebuhu
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje
- izpuščaj
- mišičnoskeletna bolečina

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo)
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom)
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem)
- okužbe ušesa
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom)
- okužbe reproduktivnih organov
- okužbe sečil
- glivične okužbe
- okužbe sklepov
- benigni tumorji
- kožni rak
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami)
- dehidracija

- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo)
- anksioznost
- otežkočeno spanje
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost
- migrena
- stisnjenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah)
- motnje vida
- vnetje oči
- vnetje očesne veke in otekanje oči
- vrtoglavica (občutek omotice ali vrtenja)
- občutek hitrega bitja srca
- visok krvni tlak
- zardevanje
- hematom (zbiranje krvi izven krvnih žil)
- kašelj
- astma
- hitro zadihanje
- krvavitve v trebuhu
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga)
- bolezen refluksa kisline
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti)
- srbenje
- srbeč izpuščaj
- modrice
- vnetje kože (kot je ekcem)
- lomljivost nohtov na rokah in nogah
- povečano potenje
- izpadanje las
- pojav ali poslabšanje psoriaze
- krči mišic
- kri v urinu
- težave z ledvicami
- bolečine v prsih
- edem (oteklina)
- vročina
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb
- slabše celjenje

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen)
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom)
- okužba oči
- bakterijske okužbe
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa)
- rak
- rak, ki zajame limfni sistem
- melanom
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot sarkoidoza)
- vaskulitis (vnetje krvnih žil)
- tremor (tresenje)
- nevropatija (okvara živcev)
- kap

- izguba sluha, šumenje v ušesih
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev
- srčni napad
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem)
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih)
- plevralna efuzija (nenormalno zbiranje tekočine v plevralnem prostoru)
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu
- bolečine pri požiranju
- edem obraza (otekanje obraza)
- vnetje žolčnika, žolčni kamni
- zamaščenost jeter
- nočno potenje
- brazgotinjenje
- neobičajen razpad mišic
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov)
- motnje spanja
- impotenca
- vnetja

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg)
- huda alergijska reakcija s šokom
- multipla skleroza
- bolezni živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa)
- srce neha črpati kri
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč)
- intestinalna perforacija (predrtje črevesa)
- hepatitis
- reaktivacija hepatitisa B
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem)
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži)
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj)
- edem obraza (otekanje obraza) povezan z alergijskimi reakcijami
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj)
- sindrom podoben lupusu
- angioedem (lokalizirano otekanje kože)
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna)
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka)
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži
- odpoved jeter
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost)
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno)

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri zdravilu Humira, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice
- povečani lipidi v krvi
- zvišani jetrni encimi

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice
- nizke krvne vrednosti za trombocite
- povečana sečna kislina v krvi
- nenormalne krvne vrednosti za natrij
- nizke krvne vrednosti za kalcij
- nizke krvne vrednosti za fosfat
- visok krvni sladkor
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo
- avtoprotitelesa prisotna v krvi
- nizke krvne vrednosti za kalij

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Humira

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli poleg oznake “Uporabno do”.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Humira hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 14 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred

svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate brizgo porabiti v 14 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bila brizga vzeta iz hladilnika in datum, po katerem jo je potrebno zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Humira

Učinkovina je adalimumab.
Druge sestavine zdravila so manitol, polisorbat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Humira in vsebina pakiranja

Zdravilo Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,4 ml raztopine.

Napolnjena injekcijska brizga je steklena brizga, ki vsebuje raztopino adalimumaba.
Eno pakiranje vsebuje 1, 2, 4 oz. 6 napolnjenih injekcijskih brizg za bolnikovo uporabo z 1, 2, 4 oz. 6 alkoholnimi zloženci. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v viali, napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Proizvajalec

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

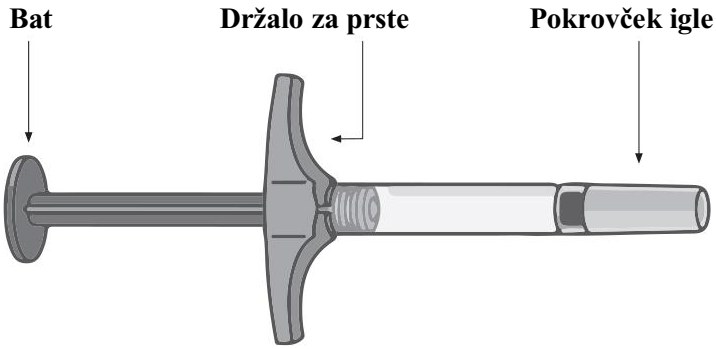
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

Če želite poslušati ali zaprositi za kopijo tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem posnetku>, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

7. Injiciranje zdravila Humira

- Naslednja navodila pojasnjujejo, kako si subkutano injicirate zdravilo Humira z napolnjeno injekcijsko brizgo. Navodila najprej natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom.
- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami.
- Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije.
- Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, na primer svojec ali prijatelj.
- Eno napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite samo za eno injiciranje.

Zdravilo Humira napolnjena injekcijska brizga



Ne uporabite napolnjene injekcijske brizge in pokličite zdravnika ali farmacevta, če

- je tekočina motna, je spremenila barvo ali vsebuje kosmiče ali delce
- je pretekel rok uporabnosti (EXP)
- je bila tekočina zamrznjena ali izpostavljena neposredni sončni svetlobi
- je napolnjena injekcijska brizga padla ali se zdrobila

Pokrovček igle odstranite šele tik pred injiciranjem. Zdravilo Humira shranjujte nedosegljivo otrokom.

KORAK 1

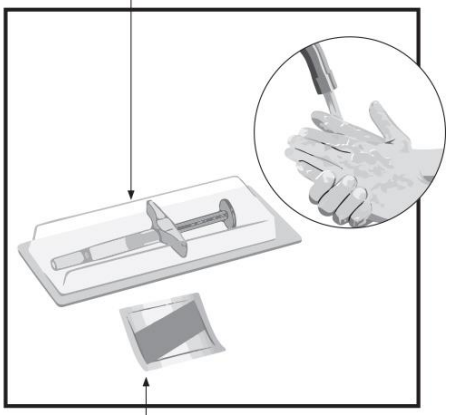
Zdravilo Humira vzemite iz hladilnika.

Zdravilo Humira pred injiciranjem pustite na sobni temperaturi **15 do 30 minut.**

- Pokrovčka igle **ne odstranite** dokler zdravilo Humira ne doseže sobne temperature.
- Zdravila Humira **ne smete** segrevati na kateri koli drug način; na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi.

KORAK 2

Injekcijska brizga



Alkoholni zloženec

Preverite rok uporabnosti (EXP). **Ne uporabljajte** napolnjene injekcijske brizge, če je pretekel rok uporabnosti (EXP).

Na čisto, ravno površino položite naslednje:

- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo in
- 1 alkoholni zloženec

Umijte in posušite si roke.

KORAK 3

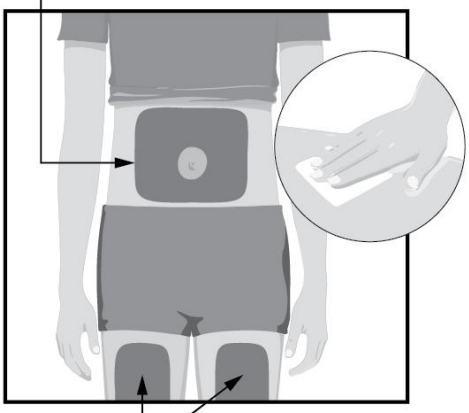
Izberite mesto injiciranja:

- na sprednji strani stegen ali
- na trebuhu; najmanj 5 cm oddaljeno od popka
- najmanj 3 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja

Mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi.

- **Ne injicirajte** skozi oblačila
- **Ne injicirajte** v kožo, ki je ranjena, obtolčena, rdeča, zatrdela, brazgotinasta, s strijami ali v predele, kjer je prisotna luskavica v plakih

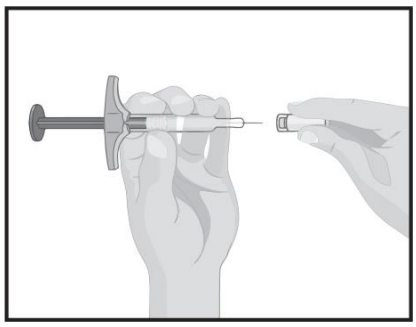
Mesta injiciranja



Mesta injiciranja

KORAK 4

Napolnjeno injekcijsko brizgo držite v eni roki.



Preverite tekočino v napolnjeni injekcijski brizgi.

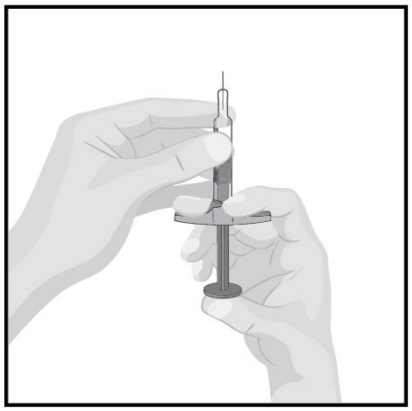
- Prepričajte se, da je tekočina bistra in brezbarvna
- Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabite**, če je tekočina motna ali vsebuje delce
- Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabite**, če je padla ali se zdrobila

Z drugo roko nežno odstranite pokrovček igle. Pokrovček igle zavrzite. Ne nameščajte ga nazaj.

- **Ne dotikajte** se igle s prsti ali dovolite, da se igla dotakne česar koli.

KORAK 5

Napolnjeno injekcijsko brizgo primite, tako da je igla obrnjena navzgor.

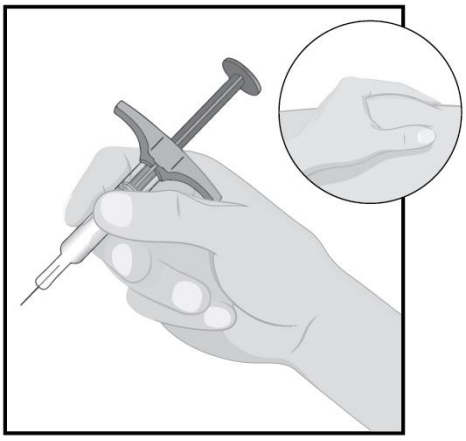


- Napolnjeno injekcijsko brizgo z eno roko držite v višini oči, tako da lahko vidite zrak v napolnjeni injekcijski brizgi

Počasi pritiskajte na bat, da iz igle odstranite zrak.

- Na konici igle lahko vidite kapljico tekočine; to je normalno.

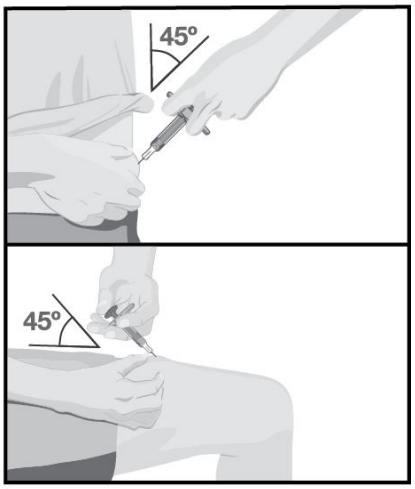
KORAK 6



Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki, med palcem in kazalcem, kot bi držali svinčnik.

Z drugo roko stisnite kožo na mestu injiciranja, tako da se površina dvigne, in jo držite čvrsto.

KORAK 7

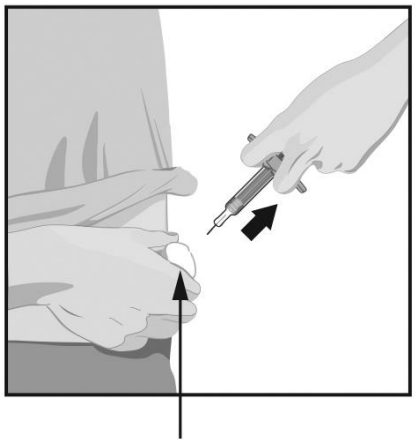


Iglo v celoti zabodite v kožo pod kotom 45 stopinj s hitrim, kratkim gibom.

- Ko je igla v koži, spustite kožo, ki jo držite

Počasi potisnite bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je napolnjena injekcijska brizga prazna.

KORAK 8



Blazinica vate

Ko je injiciranje zaključeno, počasi odstranite iglo iz kože, pri tem pa držite napolnjeno injekcijsko brizgo pod enakim kotom.

Po zaključenem injiciranju položite na mesto injiciranja blazinico vate ali zloženec iz gaze.

- **Ne** drgnite.
- Rahla krvavitev na mestu injiciranja je normalna.

KORAK 9

Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo zavrzite v poseben zabojnik, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt. **Nikoli** ne nameščajte pokrovčka nazaj na iglo.

- Uporabljene napolnjene injekcijske brizge **ne** reciklirajte ali zavrzite med gospodinjske odpadke.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo in poseben zabojnik **vedno** shranjujte nedosegljivo otrokom.

V gospodinjske odpadke lahko zavržete pokrovček igle, alkoholni zloženec, blazinico vate ali zloženec iz gaze, omot in embalažo.

Navodilo za uporabo

Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Humira in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Humira
3. Kako uporabljati zdravilo Humira
4. Možni neželeni učinki
5 Shranjevanje zdravila Humira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Injiciranje zdravila Humira

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Humira vsebuje učinkovino adalimumab.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- revmatoidnega artritisa
- poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa
- artritisa, povezanega z entezitisom
- ankilozirajočega spondilitisa
- aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis
- psoriatičnega artritisa
- luskavice (psoriaze) v plakih
- hidradenitis suppurativa
- Crohnove bolezni
- ulceroznega kolitisa
- neinfekcijskega uveitisa

Učinkovina v zdravilu Humira, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF zdravilo Humira zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Zdravilo Humira je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Humira lahko upočasni okvaro sklepov, ki jo povzroča ta vnetna bolezen, in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibljejo.

Vaš zdravnik bo odločil, ali je potrebno zdravilo Humira uporabljati z metotreksatom ali samo.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje poliartikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa pri bolnikih od 2. leta starosti. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste za zdravljenje dobili zdravilo Humira.

Vaš zdravnik bo odločil, ali je potrebno zdravilo Humira uporabljati z metotreksatom ali samo.

Artritis, povezan z entezitisom

Artritis, povezan z entezitisom je vnetna bolezen sklepov in mest, kjer se tetive prirastejo na kost.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje artritisa, povezanega z entezitisom pri bolnikih od 6. leta starosti. Morda boste naprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne boste dovolj dobro odzvali, boste za zdravljenje dobili zdravilo Humira.

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis

Ankilozirajoči spondilitis in aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis sta vnetni bolezni hrbtenice.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje hudega ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilitis pri odraslih. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki je običajno povezana s kožno luskavico.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje psoriatičnega artritisa pri odraslih. Zdravilo Humira lahko upočasni napredovanje prizadetosti sklepov, ki jo povzroča bolezen, in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibljejo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Luskavica (psoriaza) v plakih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- zmerne do hude kronične luskavice pri odraslih in
- hude kronične luskavice v plakih pri otrocih in mladostnikih, starih od 4 do 17 let, pri katerih lokalno zdravljenje in fototerapija nista dovolj dobro delovala ali pa nista primerna.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozliče) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Zdravilo Humira lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih povzroča ta bolezen. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri odraslih in
- zmerne do hude Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje:
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Neinfekcijski uveitis

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Humira deluje tako, da zmanjša tako vnetje.
Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Humira

Ne uporabljajte zdravila Humira

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

- če imate aktivno tuberkulozo ali druge resne okužbe (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, na primer zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Humira se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

- Če se pri vas pojavijo alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Humira ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno okužbo ali okužbo v enem delu telesa (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Humira posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, vprašajte svojega zdravnika.

- Med zdravljenjem z zdravilom Humira se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate težave s pljuči. Te okužbe so lahko resne in vključujejo:
    - tuberkulozo
    - okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije
    - hudo okužbo krvi (sepso)

- V redkih primerih so lahko te okužbe smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik vam bo morda povedal, da za nekaj časa prenehate z uporabo zdravila Humira.

- Zdravniku povejte, če živite na območju ali potujete v regije, kjer so glivične okužbe (npr. histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza) zelo pogoste.

- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Humira. Vi in vaš zdravnik morata biti posebej pozorna na znake okužbe, medtem ko se zdravite z zdravilom Humira. Pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

Tuberkuloza

- Zelo je pomembno, da zdravniku poveste, če ste že kdaj imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če imate aktivno tuberkulozo, ne uporabljajte zdravila Humira.

    - Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno, vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti, in ustrezne preiskave (npr. rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilni kartici za bolnika**.
    - Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste prejeli zdravljenje za preprečevanje tuberkuloze.
    - Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (npr. kašelj, ki ne preneha, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Hepatitis B

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi lahko dobili HBV.
    - Zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Humira lahko pri nosilcih HBV povzroči, da virus znova postane aktiven.
    - V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.

Kirurški ali dentalni poseg

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Humira. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Humira.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate zdravilo Humira. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepljenja

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Humira ne sme uporabljati.

    - Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
    - Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja za njihovo starost v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje.
    - Če ste prejemali zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku zdravila Humira, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Težave s srcem

- Če imate blago srčno popuščanje in se zdravite z zdravilom Humira, mora zdravnik natančno nadzorovati stanje vašega srčnega popuščanja. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate resnejše težave s srcem. Če se simptomi srčnega popuščanja (npr. težko dihanje ali otekanje nog) pojavijo na novo ali se poslabšajo, se morate takoj obrniti na svojega zdravnika. Vaš zdravnik bo odločil, ali lahko prejemate zdravilo Humira.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Vaš zdravnik se bo morda odločil, da vaše zdravljenje prekine. Če se pri vas pojavi zvišana telesna temperatura, ki ne mine, če se vam pojavljajo blage podplutbe, zlahka zakrvavite ali ste zelo bledi, takoj pokličite svojega zdravnika.

Rak

- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali zdravilo Humira ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka.
    - Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg).
    - Če uporabljate zdravilo Humira, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Humira, opazili redko in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.
    - Povejte zdravniku, če jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Humira.
    - Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka.
    - Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Avtoimunske bolezni

- V redkih primerih zdravljenje z zdravilom Humira lahko povzroči lupusu podoben sindrom. Obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajajoč nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Humira opravi vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Humira

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zaradi povečanega tveganja pojava resnih okužb zdravila Humira ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine:
- anakinro
- abatacept.

Zdravilo Humira se lahko uporablja skupaj z:
- metotreksatom
- nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (npr. sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje)
- steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Humira se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala zdravilo Humira med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki zdravila Humira niso jemale.
- Zdravilo Humira se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejmete zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Humira ima lahko majhen vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Humira se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

3. Kako uporabljati zdravilo Humira

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Humira za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam lahko predpiše drugo jakost zdravila Humira, če boste potrebovali drugačen odmerek.

Revmatoidni artritis, psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis ali aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za ankilozirajoči spondilits		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	40 mg vsak drugi teden	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Humira nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Humira dobivate samo.

		Če imate revmatoidni artritis in hkrati z zdravilom Humira ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal zdravilo Humira 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Navedba ni smiselna.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo od 10 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Navedba ni smiselna.

Artritis, povezan z entezitisom		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Navedba ni smiselna.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Navedba ni smiselna.

Luskavica (psoriaza) v plakih		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če odziv ne bo ustrezen, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Prvi odmerek je 40 mg, kateremu sledi 40 mg en teden kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Navedba ni smiselna.
Otroci in mladostniki, stari od 4 do 17 let, ki tehtajo od 15 kg do manj kot 30 kg	Prvi odmerek je 20 mg, kateremu sledi 20 mg en teden kasneje. Nato je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Navedba ni smiselna.

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg odmerek (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Po nadaljnjih dveh tednih nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.
Mladostniki, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, vam bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše prvi odmerek 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva dni zapored), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 40 mg, čemur sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše prvi odmerek 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Humira v svojem običajnem odmerku.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 160 mg (štiri 40 mg injekcije v enem dnevu ali dve 40 mg injekciji na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Humira v svojem običajnem odmerku.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 80 mg (dve 40 mg injekciji v enem dnevu), čemur sledi odmerek 40 mg vsak drugi teden, z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, se lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Humira. Zdravilo Humira se lahko daje tudi samo.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Zdravnik vam lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Humira v kombinaciji z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik vam lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki se ga lahko uporabi en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Humira v kombinaciji z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Humira se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o tem, kako injicirati zdravilo Humira, so navedena v poglavju 7 'Injiciranje zdravila Humira'.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Humira, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Humira pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in jima povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila napolnjenega peresenika, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Humira

Če si pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Humira injicirati, takoj ko se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Humira

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Humira, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko povrnejo, če prenehate jemati zdravilo Humira.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Humira.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije
- oteklost obraza, dlani in stopal
- težave pri dihanju, požiranju
- težko dihanje ob telesni dejavnosti ali med ležanjem ali otekanje nog

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem
- občutek šibkosti ali utrujenosti
- kašelj
- mravljinčenje
- omrtvelost
- dvojni vid
- šibkost rok ali nog
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo zdravila Humira.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem)
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico)
- glavobol
- bolečine v trebuhu
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje
- izpuščaj
- mišičnoskeletna bolečina

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo)
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom)
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem)
- okužbe ušesa
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom)
- okužbe reproduktivnih organov
- okužbe sečil
- glivične okužbe
- okužbe sklepov
- benigni tumorji
- kožni rak
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami)
- dehidracija
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo)
- anksioznost
- otežkočeno spanje
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost
- migrena
- stisnjenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah)
- motnje vida
- vnetje oči
- vnetje očesne veke in otekanje oči
- vrtoglavica (občutek omotice ali vrtenja)
- občutek hitrega bitja srca
- visok krvni tlak
- zardevanje
- hematom (zbiranje krvi izven krvnih žil)
- kašelj
- astma
- hitro zadihanje
- krvavitve v trebuhu
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga)
- bolezen refluksa kisline
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti)
- srbenje
- srbeč izpuščaj
- modrice
- vnetje kože (kot je ekcem)
- lomljivost nohtov na rokah in nogah

- povečano potenje
- izpadanje las
- pojav ali poslabšanje psoriaze
- krči mišic
- kri v urinu
- težave z ledvicami
- bolečine v prsih
- edem (oteklina)
- vročina
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb
- slabše celjenje

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen)
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom)
- okužba oči
- bakterijske okužbe
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa)
- rak
- rak, ki zajame limfni sistem
- melanom
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot sarkoidoza)
- vaskulitis (vnetje krvnih žil)
- tremor (tresenje)
- nevropatija (okvara živcev)
- kap
- izguba sluha, šumenje v ušesih
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev
- srčni napad
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem)
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih)
- plevralna efuzija (nenormalno zbiranje tekočine v plevralnem prostoru)
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu
- bolečine pri požiranju
- edem obraza (otekanje obraza)
- vnetje žolčnika, žolčni kamni
- zamaščenost jeter
- nočno potenje
- brazgotinjenje
- neobičajen razpad mišic
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov)
- motnje spanja
- impotenca
- vnetja

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg)
- huda alergijska rekcija s šokom
- multipla skleroza
- bolezni živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa)
- srce neha črpati kri
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč)
- intestinalna perforacija (predrtje črevesa)
- hepatitis
- reaktivacija hepatitisa B
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem)
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži)
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj)
- edem obraza (otekanje obraza) povezan z alergijskimi reakcijami
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj)
- sindrom podoben lupusu
- angioedem (lokalizirano otekanje kože)
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna)
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka)
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži
- odpoved jeter
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost)
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno)

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri zdravilu Humira, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice
- povečani lipidi v krvi
- zvišani jetrni encimi

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice
- nizke krvne vrednosti za trombocite
- povečana sečna kislina v krvi
- nenormalne krvne vrednosti za natrij
- nizke krvne vrednosti za kalcij
- nizke krvne vrednosti za fosfat
- visok krvni sladkor
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo
- avtoprotitelesa prisotna v krvi
- nizke krvne vrednosti za kalij

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Humira

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatli poleg oznake "Uporabno do".

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Humira hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 14 dni – zagotovite, da bo zaščiten pred svetlobo. Ko ga enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate peresnik porabiti v 14 dneh ali pa zavreči**, tudi če ga vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bil peresnik vzet iz hladilnika in datum, po katerem ga je potrebno zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Humira

Učinkovina je adalimumab.
Druge sestavine zdravila so manitol, polisorbat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Humira in vsebina pakiranja

Zdravilo Humira 40 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot sterilna raztopina 40 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,4 ml raztopine.

Napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Humira je peresnik sive in škrlatne barve za enkratno uporabo, ki vsebuje stekleno brizgo z zdravilom Humira. Nameščena ima dva pokrovčka – eden je siv in označen z '1', drugi pa škrlatne in označen z '2'. Na obeh straneh peresnika je okence; skozi okenci lahko vidite raztopino zdravila Humira v notranjosti brizge.

Napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Humira je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1, 2, 4 ali 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov. Pakiranje z 1 napolnjenim injekcijskim peresnikom ima priložena 2 alkoholna zloženca (1 dodatni). Pakiranja po 2, 4 in 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov imajo k vsakemu napolnjenemu injekcijskemu peresniku priložen 1 alkoholni zloženec.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v viali, napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Proizvajalec

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

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 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 hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

Če želite poslušati ali zaprositi za kopijo tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem posnetku>, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

7. Injiciranje zdravila Humira

- Naslednja navodila pojasnjujejo, kako si subkutano injicirate zdravilo Humira z napolnjenim injekcijskim peresnikom. Navodila najprej natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom.

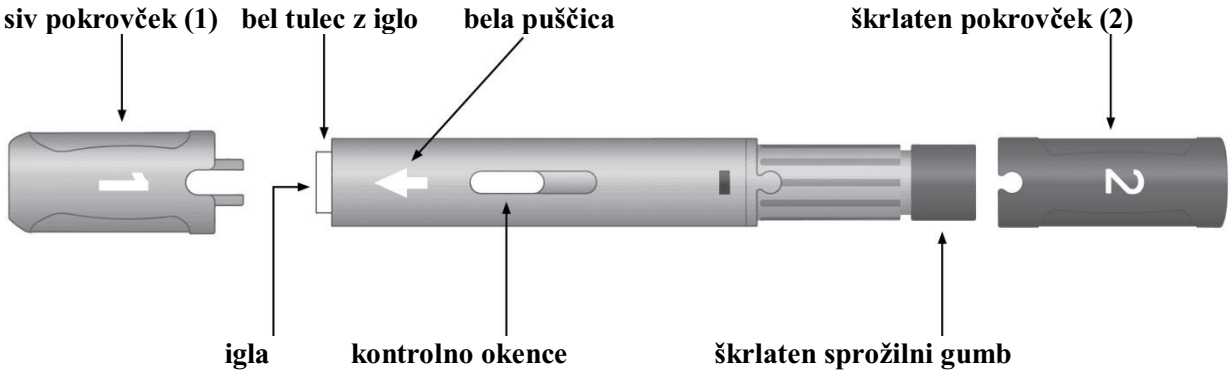
- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami.

- Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije.

- Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, na primer svojec ali prijatelj.

- En napolnjen injekcijski peresnik uporabite samo za eno injiciranje.

Zdravilo Humira napolnjen peresnik



Ne uporabite napolnjenega peresnika in pokličite zdravnika ali farmacevta, če

- je tekočina motna, je spremenila barvo ali vsebuje kosmiče ali delce
- je pretekel rok uporabnosti (EXP)
- je bila tekočina zamrznjena ali izpostavljena neposredni sončni svetlobi
- je napolnjen peresnik padel ali se zdrobil

Pokrovčke odstranite šele tik pred injiciranjem. Zdravilo Humira shranjujte nedosegljivo otrokom.

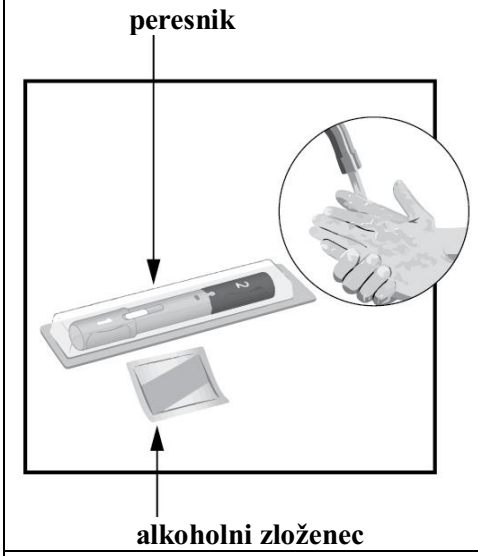
1. KORAK

Zdravilo Humira vzemite iz hladilnika.

Zdravilo Humira pred injiciranjem pustite na sobni temperaturi **15 do 30 minut**.

- Sivega ali škrlatnega pokrovčka **ne odstranite** dokler zdravilo Humira ne doseže sobne temperature.
- Zdravila Humira **ne smete** segrevati na kateri koli drug način; na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi.

2. KORAK



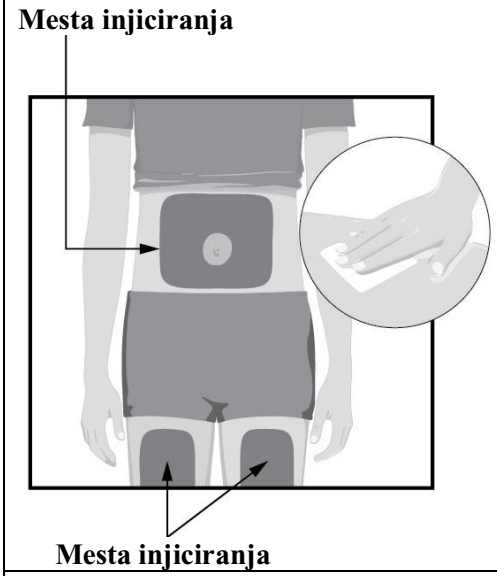
Preverite rok uporabnosti (EXP). **Ne uporabljajte** napolnjenega peresnika, če je pretekel rok uporabnosti (EXP).

Na čisto, ravno površino položite naslednje:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
- 1 alkoholni zloženec

Umijte in posušite si roke.

3. KORAK



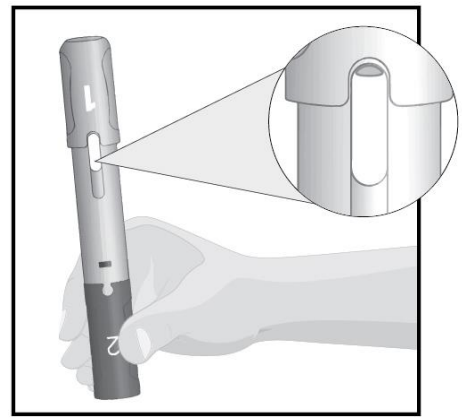
Izberite mesto injiciranja:

- na sprednji strani stegen ali
- na trebuhu; najmanj 5 cm oddaljeno od popka
- najmanj 3 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja

Mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi.

- **Ne injicirajte** skozi oblačila.
- **Ne injicirajte** v kožo, ki je ranjena, obtolčena, rdeča, zatrdela, brazgotinasta, s strijami ali v predele, kjer je prisotna luskavica v plakih.

4. KORAK



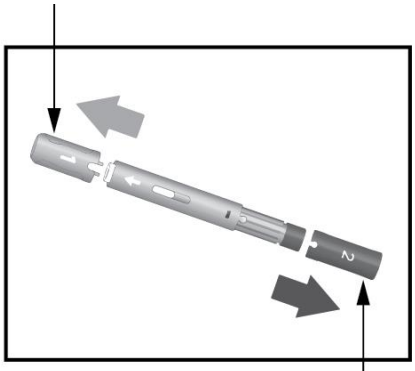
Napolnjen injekcijski peresnik primite tako, da je siv pokrovček (1) obrnjen navzgor.

Preverite kontrolno okence.

- Normalno je, če skozi okence vidite enega ali več mehurčkov.
- Preverite, da je tekočina bistra in brezbarvna.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne uporabite**, če je tekočina motna ali vsebuje delce.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne uporabite**, če je peresnik padel ali se zdrobil.

5. KORAK

Pokrovček (1)



Pokrovček (2)

Odstranite siv pokrovček (1). Pokrovček zavrzite. Ne nameščajte ga nazaj.

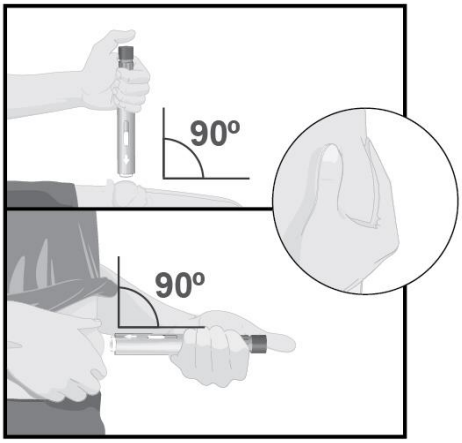
- Preverite, da je bilo majhno, črno pokrivalo za iglo odstranjeno skupaj s pokrovčkom.
- Normalno je, če iz igle prikaplja nekaj kapljic tekočine.

Odstranite škrlaten pokrovček (2). Pokrovček zavrzite. Ne nameščajte ga nazaj.

Napolnjen injekcijski peresnik je sedaj pripravljen za uporabo.

Napolnjen injekcijski peresnik obrnite tako, da bela puščica kaže proti mestu injiciranja.

6. KORAK



Z drugo roko stisnite kožo na mestu injiciranja, tako da se površina dvigne, in jo držite čvrsto, dokler injiciranje ni končano.

Belo puščico usmerite proti mestu injiciranja (stegno ali trebuh).

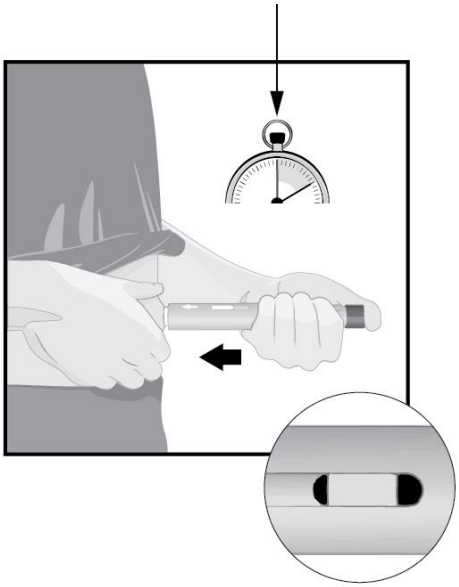
Bel tulec z iglo položite pokončno **(pod kotom 90°)** na mesto injiciranja.

Napolnjen injekcijski peresnik držite, tako da lahko vidite kontrolno okence.

Ne pritiskajte škrlatnega sprožilnega gumba, dokler niste pripravljeni za injiciranje.

7. KORAK

10 sekund



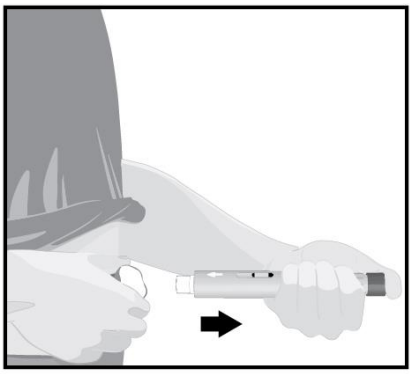
Pred začetkom injiciranja **trdno potisnite napolnjen injekcijski peresnik navzdol**, proti mestu injiciranja. **Potiskajte navzdol**, da se napolnjeni injekcijski peresnik med injiciranjem ne odmakne od kože.

Pritisnite na škrlaten sprožilni gumb in počasi štejte **10** sekund.

- Glasen **"klik"** bo znak, da se je injiciranje začelo.
- **Trdno potiskajte** napolnjen injekcijski peresnik proti mestu injiciranja, dokler injiciranje ni končano.

Injiciranje je zaključeno, ko se rumeni indikator neha premikati.

8. KORAK



Ko je injiciranje zaključeno, počasi odstranite napolnjen injekcijski peresnik s kože. Bel tulec bo prekril konico igle.

- Majhna količina tekočine na mestu injiciranja je normalna.

Če je na mestu injiciranja več kot le nekaj kapljic tekočine, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom.

Po zaključenem injiciranju položite na mesto injiciranja blazinico iz vate ali zloženec iz gaze.

- **Ne** drgnite.
- Rahla krvavitev na mestu injiciranja je normalna.

9. KORAK

Uporabljen napolnjen injekcijski peresnik zavrzite v poseben zabojnik, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

- Uporabljenega napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** zavrzite v gospodinjske odpadke.
- **Vedno** shranjujte napolnjen injekcijski peresnik in poseben zabojnik nedosegljivo otrokom.

V gospodinjske odpadke lahko zavržete pokrovčke, alkoholni zloženec, blazinico iz vate ali zloženec iz gaze, omot in embalažo.

Navodilo za uporabo

Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
adalimumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Humira in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Humira
3. Kako uporabljati zdravilo Humira
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Humira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Injiciranje zdravila Humira

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Humira vsebuje učinkovino adalimumab.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje:
- revmatoidnega artritisa
- luskavice (psoriaze) v plakih
- hidradenitis suppurativa
- Crohnove bolezni
- ulceroznega kolitisa
- neinfekcijskega uveitisa

Učinkovina v zdravilu Humira, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF zdravilo Humira zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Zdravilo Humira je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Humira lahko upočasni okvaro sklepov, ki jo povzroča ta vnetna bolezen in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibljejo.

Vaš zdravnik bo odločil, če morate zdravilo Humira uporabljati samo ali z metotreksatom.

Luskavica (psoriaza) v plakih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje zmerne do hude kronične luskavice pri odraslih.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozliče) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Zdravilo Humira lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih povzroča ta bolezen. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- zmerno do hudo aktivna Crohnove bolezni pri odraslih in
- zmerno do hudo aktivna Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zdravljenje Crohnove bolezni dobili zdravilo Humira.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje:
- zmerno do hudo aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Neinfekcijski uveitis

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje

- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Humira deluje tako, da zmanjša tako vnetje. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Humira

Ne uporabljajte zdravila Humira:

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila(navedeno v poglavju 6).

- če imate aktivno tuberkulozo ali druge hude okužbe (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, na primer zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Humira se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

- Če se pri vas pojavijo alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Humira ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno okužbo v enem delu telesa (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Humira posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, vprašajte svojega zdravnika.

- Med zdravljenjem z zdravilom Humira se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate težave s pljuči. Te okužbe so lahko resne in vključujejo:
    - tuberkulozo
    - okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije
    - hudo okužbo krvi (sepso)

  V redkih primerih so lahko te okužbe smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik vam bo morda povedal, da za nekaj časa prenehate z uporabo zdravila Humira.

- Zdravniku povejte, če živite na območju ali potujete v regije, kjer so glivične okužbe (na primer histoplazmoza, kokcidiomikoza ali blastomikoza) zelo pogoste.

- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Humira. Vi in vaš zdravnik morate biti posebej pozorni na znake okužbe, medtem ko se zdravite z zdravilom Humira. Pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

Tuberkuloza

- Zelo je pomembno, da zdravniku poveste, če ste že kdaj imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če imate aktivno tuberkulozo, ne uporabljajte zdravila Humira.

    - Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno, vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti, in ustrezne preiskave (rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilni kartici za bolnika**.
    - Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste prejeli zdravljenje za preprečevanje tuberkuloze.
    - Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer kašelj, ki ne preneha, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Hepatitis B

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi lahko dobili HBV.

    - Zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Humira lahko pri nosilcih HBV povzroči, da virus znova postane aktiven.
    - V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.

Kirurški ali dentalni poseg

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Humira. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Humira.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate zdravilo Humira. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepljenja

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Humira ne sme uporabljati.

    - Preden opravite kakršno koli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.
    - Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja za njihovo starost v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje.

- Če ste prejemali zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku zdravila Humira, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katero koli cepivo.

Težave s srcem

- Če imate blago srčno popuščanje in ste zdravljeni z zdravilom Humira, mora vaš zdravnik vaše stanje okvare srca skrbo nadzirati. Pomembno je, da poveste svojemu zdravniku, če ste imeli ali imate resnejše težave s srcem. Če se pri vas razvijejo novi simptomi srčnega popuščanja ali se ti poslabšajo (na primer kratka sapa ali otekanje nog), morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika. Vaš zdravnik se bo odločil, ali lahko prejemate zdravilo Humira.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine. Če se pri vas pojavi zvišana telesna temperatura, ki ne mine, blage podplutbe ali zlahka zakrvavite ali pa ste zelo bledi, takoj pokličite svojega zdravnika.

Rak

- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali zdravilo Humira ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka.
    - Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg).
    - Če uporabljate zdravilo Humira, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Humira, opazili redko in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.
    - Povejte zdravniku, če jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Humira.
    - Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka.
    - Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.
- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Avtoimunske bolezni

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Humira privede v lupusu podoben sindrom. Obvestite zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajajoč nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Humira opravi vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Humira

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zaradi povečanega tveganja pojava resnih okužb zdravila Humira ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine:
- anakinro,
- abatacept.

Zdravilo Humira se lahko uporablja skupaj z:
- metotreksatom,
- nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (na primer sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje),
- steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Humira se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala zdravilo Humira med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki zdravila Humira niso jemale.
- Zdravilo Humira se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejmete zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, preden bo vaš dojenček prejel katero koli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Humira ima lahko majhen vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Humira se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

3. Kako uporabljati zdravilo Humira

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Humira za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli. Zdravnik vam bo morda predpisal drugo jakost zdravila Humira, če potrebujete drugačen odmerek.

Revmatoidni artritis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	40 mg vsaki drugi teden	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Humira nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni

		primeren, lahko zdravilo Humira dobivate samo. Če imate revmatoidni artritis in če hkrati z zdravilom Humira ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal zdravilo Humira 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Luskavica (psoriaza) v plakih		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 injekcija v enem dnevu), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če odziv ne bo ustrezen, vam bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali ena 80 mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg odmerek (ena 80 mg injekcija) dva tedna kasneje. Po nadaljnjih dveh tednih nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam predpiše zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.
Mladostniki, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo 30 kg ali več	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, vam bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, starejši od 6 let , ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše prvi odmerek 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali eno 80 mg injekcijo na dan dva dni zapored), čemur sledi	Vaš zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak dugi teden.

	80 mg (ena 80 mg injekcija) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 40 mg, čemur sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (eno 80 mg injekcijo), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto jemati?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali ena 80 mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (ena 80 mg injekcija) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam odmerek lahko poveča 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija), čemur sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Humira v svojem običajnem odmerku.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali ena 80 mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (ena 80 mg injekcija) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Humira v svojem običajnem odmerku.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto jemati?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, se lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Humira. Zdravilo Humira se lahko daje tudi samo.

Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki ga otrok prejme en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Humira v kombinaciji z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki ga otrok prejme en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Humira v kombinaciji z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Humira se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o tem, kako injicirati zdravilo Humira, so navedena v poglavju 7 'Injiciranje zdravila Humira'.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Humira, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Humira pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in jima povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Humira

Če pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Humira injicirati, takoj ko se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Humira

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Humira, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko povrnejo, če prenehate jemati zdravilo Humira.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Humira.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije
- oteklost obraza, dlani in stopal
- težave pri dihanju, požiranju
- težko dihanje ob telesni dejavnosti ali med ležanjem ali otekanje nog

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem
- občutek šibkosti ali utrujenosti
- kašelj
- mravljinčenje
- omrtvelost
- dvojni vid
- šibkost rok ali nog
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo zdravila Humira.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem)
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico)
- glavobol
- bolečine v trebuhu
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje
- izpuščaj
- mišičnoskeletna bolečina

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo)
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem)
- okužbe ušesa
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom)
- okužbe reproduktivnih organov
- okužbe sečil
- glivične okužbe
- okužbe sklepov
- benigni tumorji
- kožni rak
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami)
- dehidracija
- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo)
- anksioznost
- otežkočeno spanje
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost
- migrena
- stisnjenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah)
- motnje vida
- vnetje oči
- vnetje očesne veke in otekanje oči
- vertigo (občutek omotice ali vrtenja)
- občutek hitrega bitja srca
- visok krvni tlak
- zardevanje

- hematom (zbiranje krvi izven krvnih žil)
- kašelj
- astma
- hitro zadihanje
- krvavitve v trebuhu
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga)
- bolezen refluksa kisline
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti)
- srbenje
- srbeč izpuščaj
- modrice
- vnetje kože (kot je ekcem)
- lomljivost nohtov na rokah in nogah
- povečano potenje
- izpadanje las
- pojav ali poslabšanje psoriaze
- krči mišic
- kri v urinu
- težave z ledvicami
- bolečine v prsih
- edem (oteklina)
- vročina
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb
- počasno celjenje

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen)
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom)
- okužba oči
- bakterijske okužbe
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa)
- rak
- rak, ki zajame limfni sistem
- melanom
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot sarkoidoza)
- vaskulitis (vnetje krvnih žil)
- tremor (tresenje)
- nevropatija (okvara živcev)
- kap
- izguba sluha, šumenje v ušesih
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev
- srčni napad
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem)
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih)
- plevralna efuzija (nenormalno zbiranje tekočine v plevralnem prostoru)
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu
- bolečine pri požiranju
- edem obraza (otekanje obraza)
- vnetje žolčnika, žolčni kamni

- zamaščenost jeter
- nočno potenje
- brazgotinjenje
- neobičajen razpad mišic
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov)
- motnje spanja
- impotenca
- vnetja

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg)
- hude alergijske rekcije s šokom
- multipla skleroza
- bolezni živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa)
- srce neha črpati kri
- pljučna fibroza (zabrazgotinjenje pljuč)
- intestinalna perforacija (predrtje črevesa)
- hepatitis
- reaktivacija hepatitisa B
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem)
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži)
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj)
- edem obraza (otekanje obraza) povezan z alergijskimi reakcijami
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj)
- sindrom podoben lupusu
- angioedem (lokalizirano otekanje kože)
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna)
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka)
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži
- odpoved jeter
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja mišična šibkost)
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno)

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri zdravilu Humira, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih. Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice
- povečani lipidi v krvi
- zvišani jetrni encimi

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice
- nizke krvne vrednosti za trombocite
- povečana sečna kislina v krvi
- nenormalne krvne vrednosti za natrij
- nizke krvne vrednosti za kalcij
- nizke krvne vrednosti za fosfat
- visok krvni sladkor
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo
- avtoprotitelesa prisotna v krvi
- nizke krvne vrednosti za kalij.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Humira

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatlici poleg oznake “Uporabno do”.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko posamezno napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Humira hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ 14 dni – zagotovite, da bo zaščitena pred svetlobo. Ko jo enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate brizgo porabiti v 14 dneh ali pa zavreči**, tudi če jo vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bila brizga vzeta iz hladilnika in datum, po katerem jo je potrebno zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Humira

Učinkovina je adalimumab.
Druge sestavine zdravila so manitol, polisorbat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Humira in vsebina pakiranja

Zdravilo Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo kot sterilna raztopina 80 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Napolnjena injekcijska brizga zdravila Humira je steklena brizga, ki vsebuje raztopino adalimumaba.

Napolnjena injekcijska brizga zdravila Humira je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo z 1 alkoholnim zložencem.

Zdravilo Humira je lahko na voljo v viali, napolnjeni injekcijski brizgi in/ali napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Proizvajalec

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

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

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 hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

Če želite poslušati ali zaprositi za kopijo tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem posnetku>, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

7. Injiciranje zdravila Humira

- Naslednja navodila pojasnjujejo, kako si subkutano injicirate zdravilo Humira z napolnjeno injekcijsko brizgo. Navodila najprej natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom.

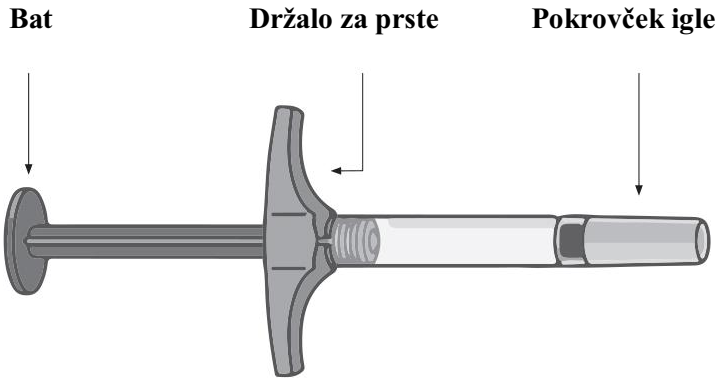
- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami.

- Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije.

- Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, na primer svojec ali prijatelj.

- Eno napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite samo za eno injiciranje.

Zdravilo Humira napolnjena injekcijska brizga



Ne uporabite napolnjene injekcijske brizge in pokličite zdravnika ali farmacevta, če

- je tekočina motna, je spremenila barvo ali vsebuje kosmiče ali delce,
- je pretekel rok uporabnosti (EXP),
- je bila tekočina zamrznjena ali izpostavljena neposredni sončni svetlobi,
- je napolnjena injekcijska brizga padla ali se zdrobila.

Pokrovček igle odstranite šele tik pred injiciranjem. Zdravilo Humira shranjujte nedosegljivo otrokom.

KORAK 1

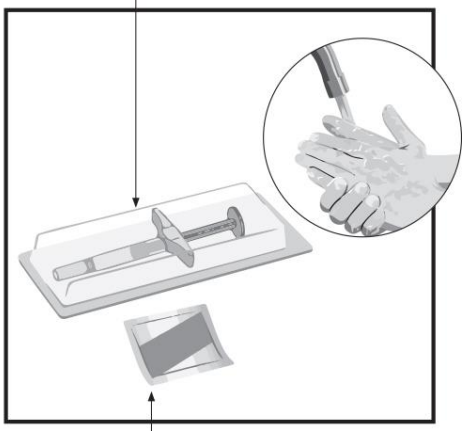
Zdravilo Humira vzemite iz hladilnika.

Zdravilo Humira pred injiciranjem pustite na sobni temperaturi **15 do 30 minut.**

- Pokrovčka igle **ne odstranite** dokler zdravilo Humira ne doseže sobne temperature.
- Zdravila Humira **ne smete** segrevati na kateri koli drug način; na primer v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi.

KORAK 2

Injekcijska brizga



Alkoholni zloženec

Preverite rok uporabnosti (EXP). **Ne uporabljajte** napolnjene injekcijske brizge, če je pretekel rok uporabnosti (EXP).

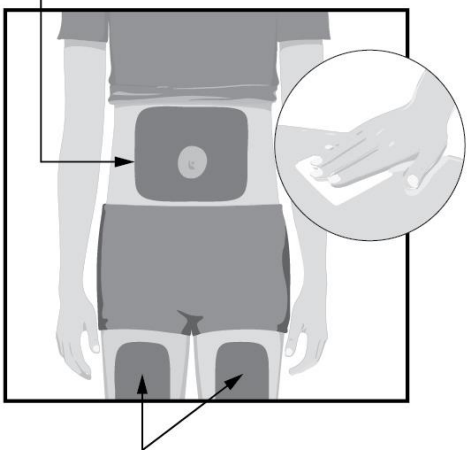
Na čisto, ravno površino položite naslednje:

- 1 napolnjeno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo,
- 1 alkoholni zloženec.

Umijte in posušite si roke.

KORAK 3

Mesta injiciranja



Mesta injiciranja

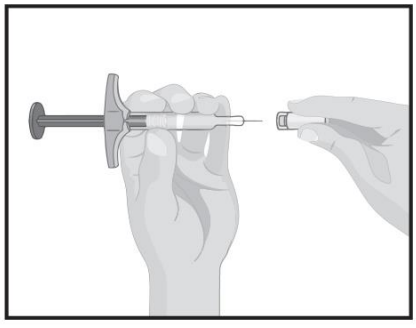
Izberite mesto injiciranja:

- na sprednji strani stegen ali
- na trebuhu; najmanj 5 cm oddaljeno od popka
- najmanj 3 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja.

Mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi.

- **Ne injicirajte** skozi oblačila.
- **Ne injicirajte** v kožo, ki je ranjena, obtolčena, rdeča, zatrdela, brazgotinasta, s strijami ali v predele, kjer je prisotna luskavica v plakih.

KORAK 4



Napolnjeno injekcijsko brizgo držite v eni roki.

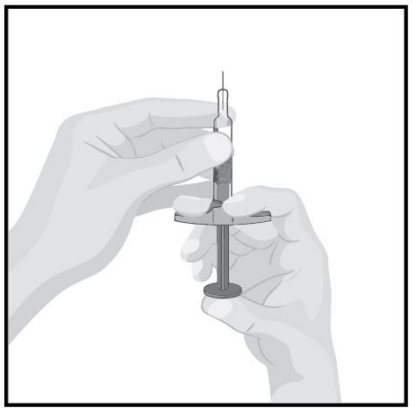
Preverite tekočino v napolnjeni injekcijski brizgi.

- Prepričajte se, da je tekočina bistra in brezbarvna.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabite**, če je tekočina motna ali vsebuje delce.
- Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabite**, če je padla ali se zdrobila.

Z drugo roko nežno odstranite pokrovček igle. Pokrovček igle zavrzite. Ne nameščajte ga nazaj.

- **Ne dotikajte** se igle s prsti ali dovolite, da se igla dotakne česar koli.

KORAK 5



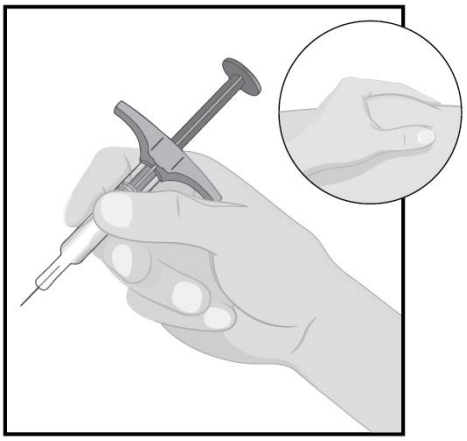
Napolnjeno injekcijsko brizgo primite, tako da je igla obrnjena navzgor.

Napolnjeno injekcijsko brizgo z eno roko držite v višini oči, tako da lahko vidite zrak v napolnjeni injekcijski brizgi.

Počasi pritiskajte na bat, da iz igle odstranite zrak.

Na konici igle lahko vidite kapljico tekočine; to je normalno.

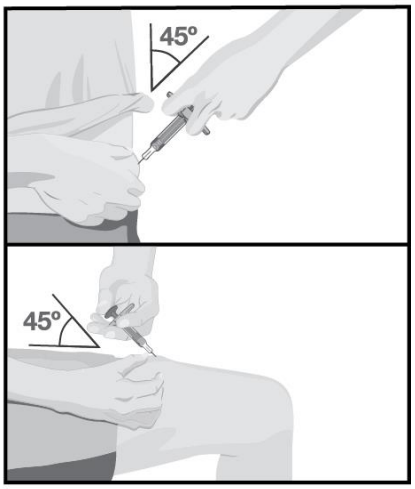
KORAK 6



Telo napolnjene injekcijske brizge držite v eni roki, med palcem in kazalcem, kot bi držali svinčnik.

Z drugo roko stisnite kožo na mestu injiciranja, tako da se površina dvigne, in jo držite čvrsto.

KORAK 7

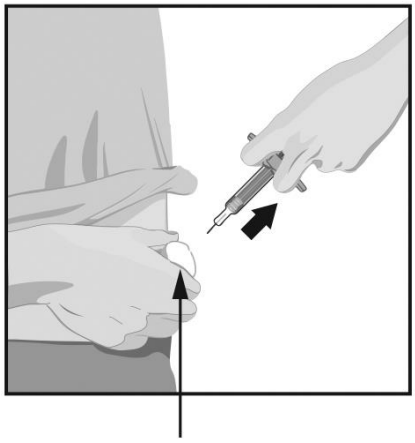


Iglo v celoti zabodite v kožo pod kotom 45 stopinj s hitrim, kratkim gibom.

- Ko je igla v koži, spustite kožo, ki jo držite.

Počasi potisnite bat do konca, dokler ne injicirate celotne tekočine in je napolnjena injekcijska brizga prazna.

KORAK 8



Blazinica vate

Ko je injiciranje zaključeno, počasi odstranite iglo iz kože, pri tem pa držite napolnjeno injekcijsko brizgo pod enakim kotom.

Po zaključenem injiciranju položite na mesto injiciranja blazinico vate ali zloženec iz gaze.

Ne drgnite.
- Rahla krvavitev na mestu injiciranja je normalna.

KORAK 9

Uporabljeno napolnjeno injekcijsko brizgo zavrzite v poseben zabojnik, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt. **Nikoli** ne nameščajte pokrovčka nazaj na iglo.

- Uporabljene napolnjene injekcijske brizge **ne** reciklirajte ali zavrzite med gospodinjske odpadke.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo in poseben zabojnik **vedno** shranjujte nedosegljivo otrokom.

V gospodinjske odpadke lahko zavržete pokrovček igle, alkoholni zloženec, blazinico vate ali zloženec iz gaze, omot in embalažo.

Navodilo za uporabo

Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
adalimumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi **opozorilno kartico za bolnika**. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Humira in med zdravljenjem z njim. To **opozorilno kartico za bolnika** imejte pri sebi.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Humira
3. Kako uporabljati zdravilo Humira
4. Možni neželeni učinki
5 Shranjevanje zdravila Humira
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije
7. Injiciranje zdravila Humira

1. Kaj je zdravilo Humira in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Humira vsebuje učinkovino adalimumab.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- revmatoidnega artritisa
- luskavice (psoriaze) v plakih
- hidradenitis suppurativa
- Crohnove bolezni
- ulceroznega kolitisa
- neinfekcijskega uveitisa

Učinkovina v zdravilu Humira, adalimumab, je humano monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na specifične tarče.

Tarča adalimumaba je beljakovina ki se imenuje tumor nekrotizirajoči faktor (TNF), ki je vključen v imunski (obrambni) sistem in je prisoten v povečanih koncentracijah pri zgoraj navedenih vnetnih boleznih. Z vezavo na TNF zdravilo Humira zmanjša vnetni proces pri teh boleznih.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje zmernega do hudega revmatoidnega artritisa pri odraslih. Morda boste najprej dobili druga imunomodulirajoča zdravila, npr. metotreksat. Če se na ta zdravila ne odzovete dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Zdravilo Humira je mogoče uporabljati tudi za zdravljenje hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.

Zdravilo Humira lahko upočasni okvaro sklepov, ki jo povzroča ta vnetna bolezen in jim lahko pomaga, da se bolj prosto gibljejo.

Vaš zdravnik bo odločil, če morate zdravilo Humira uporabljati samo ali z metotreksatom.

Luskavica (psoriaza) v plakih

Luskavica v plakih je bolezen kože, pri kateri nastajajo rdeče, kosmičaste, krastave lise na koži, pokrite s srebrnimi luskami. Luskavica v plakih lahko prizadene tudi nohte, ki postanejo krušljivi, zadebeljeni in se dvignejo od nohtne posteljice, kar je lahko boleče.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje zmerne do hude kronične luskavice pri odraslih.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (včasih imenovan tudi acne inversa) je kronična in pogosto boleča vnetna bolezen kože. Simptomi lahko vključujejo mehke nodule (vozliče) in abscese (ognojke), iz katerih lahko izteka gnoj. Najpogosteje prizadene specifične predele kože, kot je predel pod prsmi, pod pazduhami, notranji del stegen, dimlje in zadnjico. Na prizadetih področjih se lahko pojavijo tudi brazgotine.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri odraslih in
- zmernega do hudega hidradenitis suppurativa pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Zdravilo Humira lahko zmanjša število vozličev in ognojkov, ki jih povzroča ta bolezen. Zmanjša lahko tudi bolečino, ki je pogosto povezana s to boleznijo. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen prebavil.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri odraslih in
- zmerno do hudo aktivne Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste za zdravljenje Crohnove bolezni dobili zdravilo Humira.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen debelega črevesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje:
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri odraslih in
- zmernega do hudega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let.

Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

Neinfekcijski uveitis

Neinfekcijski uveitis je vnetna bolezen, ki prizadene določene dele očesa.

Zdravilo Humira se uporablja za zdravljenje
- odraslih z neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene zadnji del očesa,
- otrok, starejših od 2 let, s kroničnim neinfekcijskim uveitisom, kjer vnetje prizadene sprednji del očesa.

To vnetje lahko povzroči poslabšanje vida in/ali prisotnost delcev v očesu (črnih pik ali koprenastih črt, ki se premikajo po vidnem polju). Zdravilo Humira deluje tako, da zmanjša tako vnetje. Morda boste najprej dobili druga zdravila. Če se nanje ne boste odzvali dovolj dobro, boste dobili zdravilo Humira.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Humira

Ne uporabljajte zdravila Humira:

- če ste alergični na adalimumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

- če imate aktivno tuberkulozo ali druge hude okužbe (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Pomembno je, da zdravniku poveste, če imate simptome okužb, na primer zvišano telesno temperaturo, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi.

- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli ali imate kakšno resno bolezen srca (glejte "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Humira se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Alergijske reakcije

- Če se pri vas pojavijo alergijske reakcije s simptomi, kot so tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, omotica, otekanje ali izpuščaj, zdravila Humira ne injicirajte več in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom, saj so v redkih primerih te reakcije lahko življenje ogrožajoče.

Okužbe

- Če imate kakšno okužbo, vključno z dolgotrajno okužbo v enem delu telesa (npr. razjedo na nogi), se pred uporabo zdravila Humira posvetujte s svojim zdravnikom. Če niste gotovi, vprašajte svojega zdravnika.

- Med zdravljenjem z zdravilom Humira se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Tveganje je lahko večje, če imate težave s pljuči. Te okužbe so lahko resne in vključujejo:

    - tuberkulozo
    - okužbe, ki jih povzročijo virusi, glive, paraziti ali bakterije
    - hudo okužbo krvi (sepso)

    V redkih primerih so lahko te okužbe smrtno nevarne. Pomembno je, da zdravniku poveste, če doživite simptome, kot so npr. zvišana telesna temperatura, rane, občutek utrujenosti ali težave z zobmi. Vaš zdravnik vam bo morda povedal, da za nekaj časa prenehate z uporabo zdravila Humira.

- Zdravniku povejte, če živite na območju ali potujete v regije, kjer so glivične okužbe (na primer histoplazmoza, kokcidiomikoza ali blastomikoza) zelo pogoste.

- Zdravniku povejte, če ste imeli v preteklosti ponavljajoče se okužbe ali druga stanja, ki povečajo tveganje za okužbe.

- Če ste starejši od 65 let, ste morda dovzetnejši za okužbe, če jemljete zdravilo Humira. Vi in vaš zdravnik morate biti posebej pozorni na znake okužbe, medtem ko se zdravite z zdravilom Humira. Pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če dobite znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, rane, utrujenost ali problemi z zobmi.

Tuberkuloza

- Zelo je pomembno, da zdravniku poveste, če ste že kdaj imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku s kom, ki je imel tuberkulozo. Če imate aktivno tuberkulozo, ne uporabljajte zdravila Humira.

    - Ker so bili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, opisani primeri tuberkuloze, vas bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze. To bo vključevalo natančno zdravniško oceno, vključno s poizvedbo o vašem zdravju v preteklosti, in ustrezne preiskave (rentgensko slikanje prsnih organov in tuberkulinski test). Izvedbo in rezultate teh preiskav je treba zabeležiti na **opozorilni kartici za bolnika**.
    - Tuberkuloza se lahko razvije med zdravljenjem, tudi če ste prejeli zdravljenje za preprečevanje tuberkuloze.
    - Če se med zdravljenjem ali po njem pojavijo simptomi tuberkuloze (na primer kašelj, ki ne preneha, hujšanje, pomanjkanje energije, rahlo zvišana telesna temperatura) ali kakšne druge okužbe, to takoj povejte zdravniku.

Hepatitis B

- Zdravniku morate povedati, če ste nosilec virusa hepatitisa B (HBV), če imate aktiven HBV ali če mislite, da bi lahko dobili HBV.
    - Zdravnik vas mora testirati na HBV. Zdravilo Humira lahko pri nosilcih HBV povzroči, da virus znova postane aktiven.
    - V redkih primerih, zlasti če uporabljate druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, je reaktivacija HBV lahko smrtno nevarna.

Kirurški ali dentalni poseg

- Če boste imeli kirurški poseg ali poseg na zobeh, prosimo, povejte svojemu zdravniku, da jemljete zdravilo Humira. Vaš zdravnik bo morda priporočil začasno prenehanje uporabe zdravila Humira.

Demielinizirajoča bolezen

- Če imate ali pa se pri vas razvija demielinizirajoča bolezen (bolezen, ki prizadene izolacijsko plast okoli živcev, kot je multipla skleroza), bo zdravnik presodil, ali lahko dobivate zdravilo Humira. Zdravniku takoj povejte, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so spremembe vida, šibkost rok ali nog ali pa odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Cepljenja

- Določena cepiva lahko povzročijo okužbe, zato se jih med zdravljenjem z zdravilom Humira ne sme uporabljati.

    - Preden opravite kakršnokoli cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.

- Priporočljivo je, če je le mogoče, da otroci pred začetkom zdravljenja z zdravilom Humira opravijo vsa cepljenja za njihovo starost v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje.
- Če ste prejemali zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš otrok dobil takšno okužbo do približno pet mesecev po zadnjem odmerku zdravila Humira, ki ste ga prejeli med nosečnostjo. Zato je pomembno, da obvestite zdravnika vašega otroka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, da se lahko odločijo, kdaj bo vaš otrok lahko prejel katerokoli cepivo.

Težave s srcem

- Če imate blago srčno popuščanje in ste zdravljeni z zdravilom Humira, mora vaš zdravnik vaše stanje okvare srca skrbo nadzirati. Pomembno je, da poveste svojemu zdravniku, če ste imeli ali imate resnejše težave s srcem. Če se pri vas razvijejo novi simptomi srčnega popuščanja ali se ti poslabšajo (na primer kratka sapa ali otekanje nog), morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika. Vaš zdravnik se bo odločil, ali lahko prejemate zdravilo Humira.

Zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve ali bledica

- Pri nekaterih bolnikih telo ne ustvari dovolj krvnih celic, ki pomagajo pri premagovanju okužbe ali ustavitvi krvavitve. Morda se bo odločil, da vaše zdravljenje prekine. Če se pri vas pojavi zvišana telesna temperatura, ki ne mine, blage podplutbe ali zlahka zakrvavite ali pa ste zelo bledi, takoj pokličite svojega zdravnika.

Rak

- Med bolniki (otroci in odraslimi), ki so jemali zdravilo Humira ali druge zaviralce TNF, so se pojavili zelo redki primeri določenih vrst raka.
    - Pri bolnikih z resnejšim revmatoidnim artritisom, ki imajo bolezen že dolgo, obstaja povečana verjetnost, da zbolijo za limfomom (rak, ki prizadene limfatični sistem) in levkemijo (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg).
    - Če uporabljate zdravilo Humira, se vam lahko poveča tveganje za pojav limfoma, levkemije ali drugih vrst raka. V redkih primerih so pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Humira, opazili redko in resno obliko limfoma. Nekateri od teh bolnikov so bili zdravljeni tudi z azatioprinom ali 6-merkaptopurinom.
    - Povejte zdravniku, če jemljete azatioprin ali 6-merkaptopurin sočasno z zdravilom Humira.
    - Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Humira, so opazili primere nemelanomskega kožnega raka.
    - Če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove spremembe na koži, ali če se vam spremeni videz obstoječih sprememb, morate to povedati zdravniku.

- Pri bolnikih s posebno boleznijo pljuč, t.i. kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), zdravljenih z nekim drugim zaviralcem TNF, so bili primeri rakov, ki niso bili limfomi. Če imate KOPB ali če veliko kadite, se morate z zdravnikom posvetovati, ali je zdravljenje z zaviralcem TNF za vas primerno.

Avtoimunske bolezni

- V redkih primerih lahko zdravljenje z zdravilom Humira privede v lupusu podoben sindrom. Obvestite zdravnika, če se pojavijo simptomi, kot so vztrajajoč nepojasnjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali utrujenost.

Otroci in mladostniki

- Cepljenja: če je mogoče, naj vaš otrok pred začetkom uporabe zdravila Humira opravi vsa potrebna cepljenja.

Druga zdravila in zdravilo Humira

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zaradi povečanega tveganja pojava resnih okužb zdravila Humira ne smete jemati skupaj z zdravili, ki vsebujejo naslednje učinkovine:
- anakinro
- abatacept.

Zdravilo Humira se lahko uporablja skupaj z:
- metotreksatom
- nekaterimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (na primer sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom in pripravki zlata za injiciranje)
- steroidi in zdravili proti bolečinam, vključno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

- Premisliti morate o uporabi ustrezne kontracepcijske zaščite za preprečitev nosečnosti in z njo nadaljevati vsaj še 5 mesecev po zadnjem zdravljenju z zdravilom Humira.
- Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Humira se med nosečnostjo lahko uporablja samo, če je potrebno.
- Glede na študije v nosečnosti ni bilo večjega tveganja za defekte ob rojstvu, če je mati jemala zdravilo Humira med nosečnostjo, v primerjavi z materami z enako boleznijo, ki zdravila Humira niso jemale.
- Zdravilo Humira se lahko uporablja med dojenjem.
- Če prejmete zdravilo Humira med nosečnostjo, obstaja večje tveganje, da bo vaš dojenček dobil okužbo.
- Pomembno je, da obvestite zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce, da ste med nosečnostjo prejemali zdravilo Humira, preden bo vaš dojenček prejel katerokoli cepivo. Za več informacij o cepljenju glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi".

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Humira ima lahko majhen vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev. Po dajanju zdravila Humira se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida.

3. Kako uporabljati zdravilo Humira

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki zdravila Humira za vsako odobreno uporabo so prikazani v naslednji tabeli.

Revmatoidni artritis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	40 mg vsak drugi teden	Pri revmatoidnem artritisu se uporaba metotreksata med uporabo zdravila Humira nadaljuje. Če vaš zdravnik ugotovi, da metotreksat ni primeren, lahko zdravilo Humira dobivate samo. Če imate revmatoidni artritis in če hkrati z zdravilom Humira ne dobivate metotreksata, vam bo zdravnik morda predpisal zdravilo Humira 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden.

Luskavica (psoriaza) v plakih		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če odziv ne bo zadosten, vam bo zdravnik odmerek lahko povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

Hidradenitis suppurativa		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali ena 80 mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (ena 80 mg injekcija) dva tedna kasneje. Po nadaljnjih dveh tednih nadaljujte z odmerkom 40 mg vsak teden ali 80 mg vsak drugi teden, kot vam je predpisal zdravnik.	Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.
Mladostniki, stari od 12 do 17 let, ki tehtajo najmanj 30 kg	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Če odziv na zdravilo Humira 40 mg vsak drugi teden ne bo zadosten, vam bo zdravnik lahko odmerek povečal na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden. Priporočljivo je, da na prizadetih predelih vsak dan uporabite antiseptično čistilno sredstvo.

Crohnova bolezen		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto vzeti?**	**Opombe**
Otroci, mladostniki in odrasli, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje.	Vaš zdravnik vam odmerek lahko poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.

	Če je potreben hitrejši odziv, vam zdravnik lahko predpiše prvi odmerek 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali eno 80 mg injekcijo na dan dva dni zapored), čemur sledi 80 mg (ena 80 mg injekcija) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	
Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 40 mg, čemur sledi 20 mg dva tedna kasneje. Če je potreben hitrejši odziv, lahko zdravnik predpiše začetni odmerek 80 mg (eno 80 mg injekcijo), čemur sledi 40 mg dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 20 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko poveča pogostnost odmerjanja na 20 mg vsak teden.

Ulcerozni kolitis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto jemati?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali ena 80 mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (ena 80 mg injekcija) dva tedna kasneje. Nato je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Vaš zdravnik vam lahko odmerek poveča na 40 mg vsak teden ali na 80 mg vsak drugi teden.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo manj kot 40 kg	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija), čemur sledi 40 mg (ena 40 mg injekcija) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 40 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Humira v svojem običajnem odmerku.
Otroci in mladostniki, starejši od 6 let, ki tehtajo 40 kg ali več	Prvi odmerek je 160 mg (dve 80 mg injekciji v enem dnevu ali ena 80 mg injekcija na dan dva zaporedna dneva), čemur sledi 80 mg (ena 80 mg injekcija) dva tedna pozneje. Zatem je običajni odmerek 80 mg vsak drugi teden.	Tudi po dopolnjenem 18. letu starosti še naprej jemljite zdravilo Humira v svojem običajnem odmerku.

Neinfekcijski uveitis		
Starost ali telesna masa	**Koliko in kako pogosto jemati?**	**Opombe**
Odrasli	Prvi odmerek je 80 mg (ena 80 mg injekcija), čemur sledi 40 mg vsak drugi teden z začetkom en teden po začetnem odmerku.	Kortikosteroidi ali druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, se lahko še nadalje uporabljajo ob uporabi zdravila Humira. Zdravilo Humira se lahko daje tudi samo.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo manj kot 30 kg	20 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 40 mg, ki ga otrok prejme en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 20 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Humira v kombinaciji z metotreksatom.
Otroci in mladostniki, starejši od 2 let, ki tehtajo 30 kg ali več	40 mg vsak drugi teden	Zdravnik lahko predpiše začetni odmerek 80 mg, ki ga otrok prejme en teden pred začetkom zdravljenja z običajnim odmerkom 40 mg vsak drugi teden. Priporočljiva je uporaba zdravila Humira v kombinaciji z metotreksatom.

Način in pot uporabe zdravila

Zdravilo Humira se injicira pod kožo (subkutana uporaba).

Podrobna navodila o tem, kako injicirati zdravilo Humira, so navedena v poglavju 7 ‘Injiciranje zdravila Humira’.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Humira, kot bi smeli

Če pomotoma injicirate zdravilo Humira pogosteje, kot vam je naročil zdravnik ali farmacevt, se morate posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom in jima povedati, da ste uporabili večji odmerek. Vedno vzemite s seboj zunanjo ovojnino zdravila napolnjenega peresenika, tudi če je prazna.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Humira

Če pozabite dati injekcijo, si morate naslednji odmerek zdravila Humira injicirati, takoj ko se spomnite. Nato uporabite naslednji odmerek, kot bi ga uporabili po prvotnem urniku injiciranja, če ne bi pozabili odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Humira

O odločitvi, da bi prenehali uporabljati zdravilo Humira, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Vaši simptomi se lahko povrnejo, če prenehate jemati zdravilo Humira.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih. Nekateri pa so lahko resni in zahtevajo zdravljenje. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 4 mesece po zadnji injekciji zdravila Humira.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če opazite kaj od naslednjega

- hud izpuščaj, koprivnico ali druge znake alergijske reakcije
- oteklost obraza, dlani in stopal
- težave pri dihanju, požiranju
- težko dihanje ob telesni dejavnosti ali med ležanjem ali otekanje nog

Zdravniku čim prej povejte, če opazite kaj od naslednjega

- znake okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo, splošno slabo počutje, rane, težave z zobmi, pekoč občutek med uriniranjem
- občutek šibkosti ali utrujenosti
- kašelj
- mravljinčenje
- omrtvelost
- dvojni vid
- šibkost rok ali nog
- bula ali odprta rana, ki se ne zaceli
- znaki in simptomi, ki nakazujejo bolezni krvi, npr. dolgotrajno zvišana telesna temperatura, modrice, krvavitve, bledica

Opisani simptomi so lahko znaki naslednjih neželenih učinkov, ugotovljenih med uporabo zdravila Humira:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- reakcije na mestu injiciranja (vključno z bolečino, oteklostjo, pordelostjo ali srbenjem)
- okužbe dihalnega trakta (vključno s prehladom, izcedkom iz nosu, okužbo sinusov, pljučnico)
- glavobol
- bolečine v trebuhu
- občutek siljenja na bruhanje, bruhanje
- izpuščaj
- mišičnoskeletna bolečina

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- resne okužbe (vključno z zastrupitvijo krvi in gripo)
- črevesne okužbe (vključno z gastroenteritisom);
- okužbe kože (vključno s celulitisom in pasovcem)
- okužbe ušesa
- okužbe ustne votline (vključno z okužbami zob in herpesom)
- okužbe reproduktivnih organov
- okužbe sečil
- glivične okužbe
- okužbe sklepov
- benigni tumorji
- kožni rak
- alergijske reakcije (vključno s sezonskimi alergijami)
- dehidracija

- spremenljivo razpoloženje (vključno z depresijo)
- anksioznost
- otežkočeno spanje
- motnje v občutenju kot so ščemenje, zbadanje ali omrtvelost
- migrena
- stisnjenje živčnih korenin (vključno z bolečino v spodnjem delu hrbta in nogah)
- motnje vida
- vnetje oči
- vnetje očesne veke in otekanje oči
- vertigo (občutek omotice ali vrtenja)
- občutek hitrega bitja srca
- visok krvni tlak
- zardevanje
- hematom (zbiranje krvi izven krvnih žil)
- kašelj
- astma
- hitro zadihanje
- krvavitve v trebuhu
- dispepsija (slaba prebava, napihnjenost, zgaga)
- bolezen refluksa kisline
- Sjögrenov sindrom (vključno s suhimi očmi in suhimi usti)
- srbenje
- srbeč izpuščaj
- modrice
- vnetje kože (kot je ekcem)
- lomljivost nohtov na rokah in nogah
- povečano potenje
- izpadanje las
- pojav ali poslabšanje psoriaze
- krči mišic
- kri v urinu
- težave z ledvicami
- bolečine v prsih
- edem (oteklina)
- vročina
- zmanjšanje števila krvnih ploščic, kar poveča tveganje krvavitev ali podplutb
- počasno celjenje

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- oportunistične okužbe (vključujejo tuberkulozo in druge okužbe, ki se pojavijo ob slabši telesni odpornosti na bolezen)
- nevrološke okužbe (vključno z virusnim meningitisom)
- okužba oči
- bakterijske okužbe
- divertikulitis (vnetje in okužba debelega črevesa)
- rak
- rak, ki zajame limfni sistem
- melanom
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in limfne vozle (najpogosteje kot sarkoidoza)
- vaskulitis (vnetje krvnih žil)
- tremor (tresenje)
- nevropatija (okvara živcev)

- kap
- izguba sluha, šumenje v ušesih
- občutek neenakomernega bitja srca kot je preskakovanje utripov
- težave s srcem, ki lahko povzročijo kratko sapo ali otekanje gležnjev
- srčni napad
- razširitev v steni večje arterije, vnetje in krvni strdek v veni, zamašitev žile
- pljučna bolezen, ki povzroči kratko sapo (vključno z vnetjem)
- pljučni embolizem (zamašitev arterije v pljučih)
- plevralna efuzija (nenormalno zbiranje tekočine v plevralnem prostoru)
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroča težjo bolečino v trebuhu in hrbtu
- bolečine pri požiranju
- edem obraza (otekanje obraza)
- vnetje žolčnika, žolčni kamni
- zamaščenost jeter
- nočno potenje
- brazgotinjenje
- neobičajen razpad mišic
- sistemski eritematozni lupus (vključno z vnetjem kože, srca, pljuč, sklepov in drugih organskih sistemov)
- motnje spanja
- impotenca
- vnetja

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- levkemija (rak, ki prizadene kri in kostni mozeg)
- hude alergijske rekcije s šokom
- multipla skleroza
- bolezni živčevja (kot je vnetje očesnega živca in sindrom Guillain-Barré, ki lahko povzroči šibkost mišic, nenormalna občutenja, mravljinčenje v rokah in zgornjem delu telesa)
- srce neha črpati kri
- pljučna fibroza (brazgotinjenje pljuč)
- intestinalna perforacija (predrtje črevesa)
- hepatitis
- reaktivacija hepatitisa B
- avtoimunski hepatitis (vnetje jeter, ki ga povzroči lastni imunski sistem)
- kožni vaskulitis (vnetje krvnih žil v koži)
- sindrom Stevens-Johnson (zgodnji znaki vključujejo slabo počutje, povišano telesno temperaturo, glavobol in izpuščaj)
- edem obraza (otekanje obraza) povezan z alergijskimi reakcijami
- multiformni eritem (vnetni kožni izpuščaj)
- sindrom podoben lupusu
- angioedem (lokalizirano otekanje kože)
- lihenoidna reakcija kože (srbeč rdeče-vijolični kožni izpuščaj)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- jetrnovranični limfom celic T (redka oblika krvnega raka, ki je pogosto smrtna)
- karcinom Merklovih celic (tip kožnega raka)
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži
- odpoved jeter
- poslabšanje stanja, ki se imenuje dermatomiozitis (viden kot kožni izpuščaj, ki ga spremlja

mišična šibkost)
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno)

Nekateri neželeni učinki, ki so bili opaženi pri zdravilu Humira, nimajo simptomov in se jih lahko odkrije le pri krvnih testih.

Ti neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizke krvne vrednosti za bele krvne celice
- nizke krvne vrednosti za rdeče krvne celice
- povečani lipidi v krvi
- zvišani jetrni encimi

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visoke krvne vrednosti za bele krvne celice
- nizke krvne vrednosti za trombocite
- povečana sečna kislina v krvi
- nenormalne krvne vrednosti za natrij
- nizke krvne vrednosti za kalcij
- nizke krvne vrednosti za fosfat
- visok krvni sladkor
- visoke krvne vrednosti za laktat dehidrogenazo
- avtoprotitelesa prisotna v krvi
- nizke krvne vrednosti za kalij

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- povečane vrednosti bilirubina (krvni test jetrne funkcije).

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- nizke vrednosti za bele krvne celice, rdeče krvne celice in trombocite.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Humira

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila Humira ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki/pretisnem omotu/škatlici poleg oznake “Uporabno do”.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Alternativno shranjevanje:

Če je potrebno (na primer kadar potujete), lahko posamezen napolnjen injekcijski peresnik zdravila Humira hranite pri sobni temperaturi (do 25 ºC) za največ do 14 dni – zagotovite, da bo zaščiten pred svetlobo. Ko ga enkrat, namesto v hladilniku, shranjujete pri sobni temperaturi, **morate peresnik porabiti v 14 dneh ali pa zavreči**, tudi če ga vrnete v hladilnik.

Zapisati si morate datum, ko je bil peresnik vzet iz hladilnika in datum, po katerem ga je potrebno zavreči.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Humira

Učinkovina je adalimumab.
Druge sestavine zdravila so manitol, polisorbat 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Humira in vsebina pakiranja

Zdravilo Humira 80 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo kot sterilna raztopina 80 mg adalimumaba, raztopljenega v 0,8 ml raztopine.

Napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Humira je peresnik sive in škrlatne barve za enkratno uporabo, ki vsebuje stekleno brizgo z zdravilom Humira. Nameščena ima dva pokrovčka – eden je siv in označen z '1', drugi pa škrlatne in označen z '2'. Na obeh straneh peresnika je okence; skozi okenci lahko vidite raztopino zdravila Humira v notranjosti brizge.

Napolnjeni injekcijski peresnik zdravila Humira je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo:
- 1 napolnjen injekcijski peresnik z 2 alkoholnima zložencema (1 dodatni)
- 3 napolnjeni injekcijski peresniki s 4 alkoholnimi zloženci (1 dodatni)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Zdravilo Humira je na voljo v viali, napolnjeni injekcijski brizgi in napolnjenem injekcijskem peresniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Proizvajalec

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

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

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

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

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

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

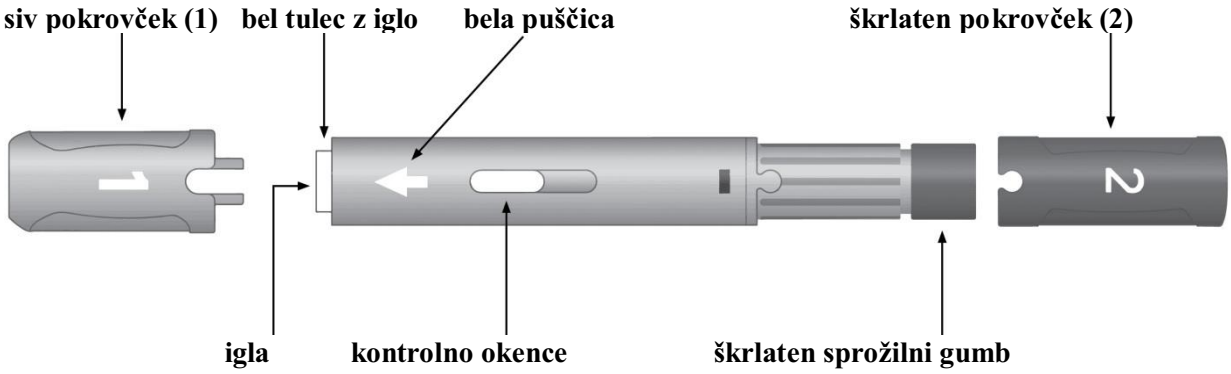
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

Če želite poslušati ali zaprositi za kopijo tega navodila v <Braillovi pisavi>, <velikem tisku> ali <zvočnem posnetku>, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

7. Injiciranje zdravila Humira

- Naslednja navodila pojasnjujejo, kako si subkutano injicirati zdravilo Humira z napolnjenim injekcijskim peresnikom. Navodila najprej natančno preberite in jih upoštevajte korak za korakom.
- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vas bodo naučili, kako si zdravilo injicirate sami.
- Ne poskušajte si zdravila injicirati, dokler popolnoma ne obvladate priprave in dajanja injekcije.
- Po ustreznem urjenju si lahko injekcije dajete sami ali vam jih daje kdo drug, na primer svojec ali prijatelj.
- En napolnjen injekcijski peresnik uporabite samo za eno injiciranje.

Zdravilo Humira napolnjen peresnik



Ne uporabite napolnjenega peresnika in pokličite zdravnika ali farmacevta, če

- je tekočina motna, je spremenila barvo ali vsebuje kosmiče ali delce
- je pretekel rok uporabnosti (EXP)
- je bila tekočina zamrznjena ali izpostavljena neposredni sončni svetlobi
- je napolnjen peresnik padel ali se zdrobil

Pokrovčke odstranite šele tik pred injiciranjem. Shranjujte nedosegljivo otrokom.

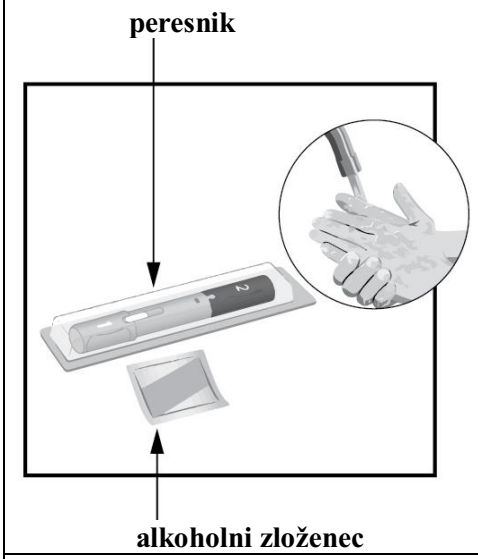
1. KORAK

Zdravilo Humira vzemite iz hladilnika.

Zdravilo Humira pred injiciranjem pustite na sobni temperaturi **15 do 30 minut**.

- Sivega ali škrlatnega pokrovčka **ne odstranite** dokler zdravilo Humira ne doseže sobne temperature.
- Zdravila Humira **ne smete** segrevati na kateri koli drug način. Na primer, **ne smete** segrevati v mikrovalovni pečici ali v vroči vodi.

2. KORAK



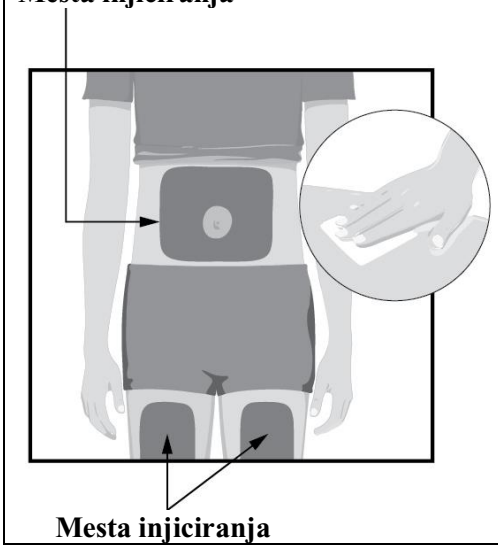
Preverite rok uporabnosti (EXP). **Ne uporabljajte** napolnjenega peresnika, če je pretekel rok uporabnosti (EXP).

Na čisto, ravno površino položite naslednje:

- 1 napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo
- 1 alkoholni zloženec

Umijte in posušite si roke.

3. KORAK



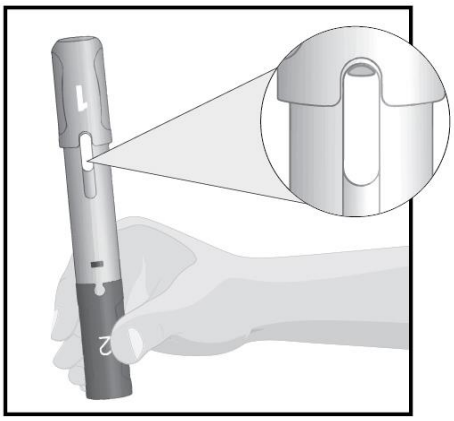
Izberite mesto injiciranja:

- na sprednji strani stegen ali
- na trebuhu; najmanj 5 cm oddaljeno od popka
- najmanj 3 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja

Mesto injiciranja obrišite z alkoholnim zložencem s krožnimi gibi.

- **Ne injicirajte** skozi oblačila.
- **Ne injicirajte** v kožo, ki je ranjena, obtolčena, rdeča, zatrdela, brazgotinasta, s strijami ali v predele, kjer je prisotna luskavica v plakih.

4. KORAK



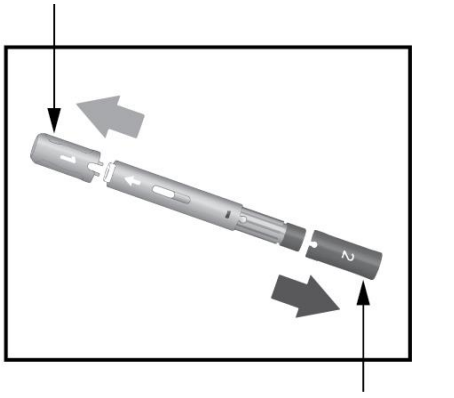
Napolnjen injekcijski peresnik primite tako, da je siv pokrovček (1) obrnjen navzgor.

Preverite kontrolno okence.

- Normalno je, če skozi okence vidite enega ali več mehurčkov.
- Preverite, da je tekočina bistra in brezbarvna.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne uporabite**, če je tekočina motna ali vsebuje delce.
- Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne uporabite**, če je peresnik padel ali se zdrobil.

5. KORAK

Pokrovček (1)



Pokrovček (2)

Odstranite siv pokrovček (1). Pokrovček zavrzite. Ne nameščajte ga nazaj.

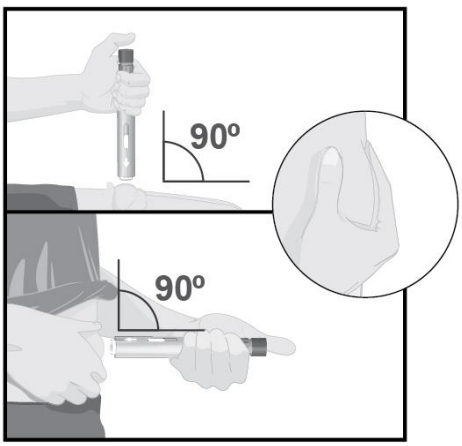
- Preverite, da je bilo majhno, črno pokrivalo za iglo odstranjeno skupaj s pokrovčkom.
- Normalno je, če iz igle prikaplja nekaj kapljic tekočine.

Odstranite škrlaten pokrovček (2). Pokrovček zavrzite. Ne nameščajte ga nazaj.

Napolnjen injekcijski peresnik je sedaj pripravljen za uporabo.

Napolnjen injekcijski peresnik obrnite tako, da bela puščica kaže proti mestu injiciranja.

6. KORAK



Kožo na mestu injiciranja stisnite z drugo roko, tako da se površina dvigne, in jo držite čvrsto, dokler injiciranje ni končano.

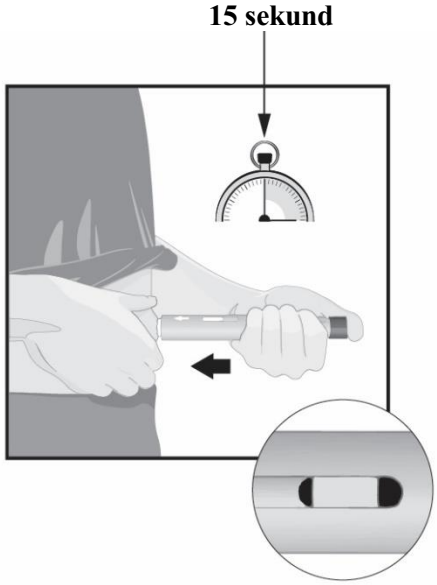
Belo puščico usmerite proti mestu injiciranja (stegno ali trebuh).

Bel tulec z iglo položite pokončno **(pod kotom 90°)** na mesto injiciranja.

Napolnjen injekcijski peresnik držite, tako da lahko vidite kontrolno okence.

Ne pritiskajte škrlatnega sprožilnega gumba, dokler niste pripravljeni za injiciranje.

7. KORAK



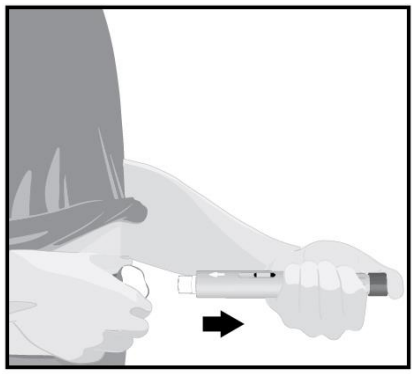
Pred začetkom injiciranja **trdno potiskajte napolnjen injekcijski peresnik navzdol,** proti mestu injiciranja. **Potiskajte navzdol**, da se napolnjeni injekcijski peresnik med injiciranjem ne odmakne od kože.

Pritisnite na škrlaten sprožilni gumb in počasi štejte **15** sekund.

- Glasen **"klik"** bo znak, da se je injiciranje začelo.
- **Trdno potiskajte** napolnjen injekcijski peresnik proti mestu injiciranja, dokler injiciranje ni končano.

Injiciranje je zaključeno, ko se rumeni indikator neha premikati.

8. KORAK



Ko je injiciranje zaključeno, počasi odstranite napolnjen injekcijski peresnik s kože. Bel tulec bo prekril konico igle.

- Majhna količina tekočine na mestu injiciranja je normalna.

Če je na mestu injiciranja več kot le nekaj kapljic tekočine, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom.

Po zaključenem injiciranju položite na mesto injiciranja blazinico iz vate ali zloženec iz gaze.

- **Ne** drgnite.
- Rahla krvavitev na mestu injiciranja je normalna.

9. KORAK

Uporabljen napolnjen injekcijski peresnik zavrzite v poseben zabojnik, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt.

- Uporabljenega napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** zavrzite v gospodinjske odpadke.
- **Vedno** shranjujte napolnjen injekcijski peresnik in poseben zabojnik nedosegljivo otrokom.

V gospodinjske odpadke lahko zavržete pokrovčke, alkoholni zloženec, blazinico iz vate ali zloženec iz gaze, omot in embalažo.